FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1948

THÈSE

N° 652

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Irène NEKHOROCHEFF

née le 20 Août 1916 à Petrograd

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juillet 1948

LES ABSENCES
ET LEUR TRAITEMENT
par le TRIMÉTHADIONE

Président : **Monsieur le Professeur R. DEBRE**

L'EXPANSION SCIENTIFIQUE
FRANÇAISE
23, Rue du Cherche-Midi, Paris-6e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1948 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Irène NEKHOROCHEFF

née le ~~20~~ Mars 1916 à Petrograd

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juillet 1948

LES ABSENCES
ET LEUR TRAITEMENT
par le TRIMÉTHADIONE

Président : **Monsieur le Professeur R. DEBRE**

L'EXPANSION SCIENTIFIQUE
FRANÇAISE
23, Rue du Cherche-Midi, Paris-6e

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAUDOIN, ROUSSY.

DOYEN

M. Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR

M. Jean VERNE

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET, BAUDOIN, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, HEITZ-BOYER, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MULON, OMBRÉDANNE, ROUSSY, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique gynécologique	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphiliques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Cliniques médicales	BENARD (H.). LAROCHE. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLÉRY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS. LANTUEJOUL.
Cliniques obstétricales	LEVY-SOLA. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Clinique stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.
Clinique de la Tuberculose.	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIETY.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.

	MM.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	N...
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES.

	MM.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	TURPIN.
Thérapeutique	MOULONGUET.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

	MM.
Anatomie	CORDIER.
Histologie	BULLIARD.
Médecine légale	DESOILLE.
Physique médicale	DOGNON.

	MM.
Parasitologie	GAILLARD.
O. R. L.	HALPHEN.
Chimie médicale	JAYLE M.
Pharmacologie	Mlle J. LEVY.

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	N...
	DELMAS.
	N. ff. DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE.
	Mlle
	GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET.
	FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI.
	SCHAFIRA.
Dermato-Syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD.
	DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER.
	DEPARIS.
Médecine légale	DERCBERT.
Neurochirurgie	PUECH.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET.
	MAYER.
	SUREAU.
	VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.).
Pathologie chirurgicale	FEVRE.
	HUGUIER.
	LEGER.
	MERLE D'AUBIGNÉ.

	MM.
	PADOVANI.
	PATEL.
Pathologie chirurgicale	ROUX.
	RUDLER.
	SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET.
	CACHERA.
	DECOURT.
	DREYFUS (Gilbert)
	FAUVERT.
	GARCIN.
	HAMBURGER.
	KOURILSKY.
	LAMY.
	LENEGRE.
	MARCHAL.
	MAURIC.
	SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE.
	MARIE (J.).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON.
	PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE (R.).

III. — PROFESSEURS HONORAIRES et AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

	MM.
Pathologie chirurgicale ...	BASSET.
Obstétrique	BRINDEAU.
Clinique chirurgicale	GATELIER.

	MM.
Anatomie pathologique ...	HUGUENIN.
Obstétrique	LE LORIER.
Obstétrique	VAUDESCAL.

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO. MENEGAUX.
Clinique médicale	BOULIN. CHEVALIER. COSTE.

	MM.
Clinique médicale	HAGUENEAU. MOUQUIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique .	RENARD.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté ..	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	Mlle CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en Chef ..	Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE. GOICHON. LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

À Monsieur le Professeur ROBERT DEBRE,
Professeur de Clinique Infantile,
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades,
Membre de l'Académie de Médecine.

qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Professeur ABRAMI (in memoriam)

Monsieur le Docteur MONNIER-VINARD (in memoriam)

Monsieur le Docteur LAPORTE

Monsieur le Professeur BROCQ

Monsieur le Docteur d'ALLAINES

Monsieur le Docteur LEMOYNE

Monsieur le Docteur ROSSIER

Monsieur le Docteur M. KAPLAN
dans le Service de qui j'ai pu effectuer mes observations et mes recherches.

En témoignage de ma reconnaissance.

et

A tous ceux qui m'ont secondée dans ce travail,
tout spécialement :

Monsieur le Docteur P. MOZZICONACCI
Assistant de la Clinique Infantile
de l'Hôpital des Enfants Malades.

qui m'a inspiré cette thèse et m'a aidée de ses conseils.

Mes amis :

Docteur A. KOECHLIN-LERIQUE

et

Docteur J. LERIQUE

qui m'ont constamment aidée à réunir les éléments de cette thèse au point de vue clinique et électroencéphalographique.

Monsieur le Docteur Cl. LAUNAY

Monsieur le Docteur A. REMOND

Avec toute ma reconnaissance.

À TOUS LES MIENS,

À TOUS MES AMIS.

LES ABSENCES ET LEUR TRAITEMENT

par le TRIMÉTHADIONE

Première Partie

DEFINITION.

L'absence est le nom que l'on donne en médecine et en psychiâtrie à une perte de conscience transitoire. On trouve sa description clinique déjà chez Mercurialis de Bologna (1) au Moyen-Age; au 18^{me} siècle, Tissot et Portal l'étudient dans leurs traités sur l'Epilepsie; en 1824, Calmeil en parle dans sa thèse (1), puis Delasiauve en 1853, Célineau en 1880; Friedman en 1906 donne son nom à cette maladie. C'est au milieu du 19^{me} siècle que l'Absence est entrée en pathologie et qu'elle a commencé à intriguer les médecins et surtout les pédiatres.

DESCRIPTION CLINIQUE.

Au point de vue clinique, l'absence a un certain nombre de caractères très particuliers.

Elle atteint presque exclusivement les enfants. D'après les statistiques de W. G. Lennox (2), portant sur des malades atteints d'Epilepsie sous toutes ses formes, 84 % des cas d'absences se rangent dans un groupe de malades âgés de moins de 20 ans.

Les absences peuvent commencer très précocement. Dans un de nos cas, elles ont commencé à l'âge de quelques jours; dans

(1) Delasiauve. — *Traité de l'Epilepsie*, Masson 1854, p. 55.
Calmeil. — *Thèse de Paris*, n° 110, 1824, de l'Epilepsie...

(2) W.-G. Lennox. — *Petit Mal Epilepsies and their treatment with Tridione*, J. A. M. A. 129 n° 16.

un autre, à l'âge de 4 mois. Lennox signale qu'a sa connaissance, il n'y a pas d'absences ayant commencé après 12 ans. Cependant, chez l'une de nos malades, les absences ont débuté à 13 ans et demi, coïncidant avec le début des règles.

Elles frappent plus souvent les filles que les garçons. Il y a lieu, peut-être, de faire ici un rapprochement entre l'absence et le déséquilibre vago-sympathique manifesté par les tendances lipothymiques, les douleurs provoquées par la pression au niveau du plexus solaire, etc., que l'on trouve exceptionnellement chez le garçon et assez fréquemment chez les filles.

Elle est caractérisée par une perte de conscience brusque et brève de quelques secondes, atteignant rarement une minute.

Cette perte de conscience survient le plus souvent sans aucun signe prémonitoire : l'enfant s'arrête au milieu d'un geste, d'une conversation, d'un jeu, pour les reprendre aussitôt. Cependant Penfield (1) signale quelques cas d'absences précédées, soit par une aura épigastrique, sensation de gêne, de striction vague au creux de l'estomac, soit par des troubles vasomoteurs : alternatives de pâleur et de rougeur au niveau de la face.

La perte de conscience est plus ou moins complète. C'est quelquefois un arrêt total de toute activité psychique consciente : l'enfant laisse tomber la cuillère qu'il portait à la bouche, s'arrête brusquement de marcher. D'autres fois au contraire, l'activité commencée continue : il y a un état de conscience crépusculaire, d'état vigile, accompagné d'un comportement automatique. Pour un observateur non averti de tels états peuvent passer inaperçus. C'est le cas d'une observation de Penfield (2) : une fillette de 16 ans continue à réciter une poésie en classe, son professeur ne s'aperçoit de rien, mais la fillette se demande comment elle est arrivée à la strophe qu'elle récite. Il y a eu un trou, une absence entre le début et la fin de l'acte. La même malade étudie un morceau de piano, et au moment d'une absence, au lieu de jouer la mélodie écrite, fait des accords simples, les mains continuent un geste habituel sans que la conscience y participe.

Parmi nos propres observations, nous trouvons le cas d'une fillette de 9 ans qui avait des absences fréquentes avant le traitement; dans la rue sa mère s'en aperçoit au fait que la fillette descend du trottoir sur la chaussée, au lieu de continuer à marcher droit : l'automatisme continue, mais la notion du but, du danger, n'existe plus.

(1) W. Penfield and T. C. Erickson. — *Epilepsy and cerebral localisation.*

L'aspect de l'enfant pendant la crise est variable : tantôt il est immobile, dans l'attitude dans laquelle l'absence l'a surpris, les yeux grands ouverts et fixes. « il est dans la lune » disent les parents. D'autres fois, il se produit un relâchement des muscles de la nuque comme dans le sommeil, la tête tombe en avant, les yeux se révulsent, ou bien l'enfant cligne des paupières et mâchonne. D'autres fois encore l'absence s'accompagne de mouvements convulsifs des mains, de quelques secousses cloniques des membres supérieurs, d'une flexion brusque du tronc. Chez les enfants très jeunes, cette dernière forme semble prédominer. Elle est désignée souvent sous le nom de « tic du salaam ». Il est fréquent de constater la transformation du tic du salaam en absences typiques, à mesure que l'enfant grandit. En classant le tic du salaam dans le cadre des absences, on s'aperçoit que leur apparition, sous cette forme, est plus précoce que l'on ne pensait jusqu'à présent. Il n'y a pas de chute brutale au cours de l'absence pure telle que nous nous proposons de l'étudier. Le réflexe de posture est conservé.

Tantôt l'enfant est pâle, tantôt on ne note aucune modification des téguments.

Il n'y a presque jamais de perte d'urines, ni de matières.

Si pendant la crise, un examen approfondi est pratiqué, on remarque que les pupilles sont en mydriase, et ne réagissent plus à la lumière.

Les réflexes sont normaux, il n'y a pas de signe de Babinski.

Les urines sont normales.

L'absence se termine le plus souvent aussi brusquement qu'elle a commencé. L'enfant reprend son activité, comme si rien ne l'avait interrompue. Il ne garde pas le moindre souvenir de ce qui s'est passé. Toutefois, il peut y avoir une période d'après crise, marquée par un moment de désorientation, de fuite d'idées — l'enfant n'est plus adapté à son entourage, comme après un profond sommeil, suivi d'un réveil brusque. Cette période crépusculaire a une durée variable, de quelques minutes à un état permanent, en cas d'absences subintrantes (état de petit mal).

Le caractère le plus frappant des absences, est leur répétition à une fréquence variable, mais sous une forme remarquablement stéréotypée. Elles peuvent se produire une fois par trimestre, par mois, par semaine, ou se succéder dans la même journée, jusqu'à 100 fois et plus. La fréquence moyenne est d'une dizaine par jour.

Elles surviennent surtout le matin au réveil, ou le soir, avant l'heure du coucher, comme si l'état physiologique de demi-conscience favorisait l'éclosion d'états pathologiques de perte

totale de conscience. Cette observation, que les parents sont prompts à indiquer au cours de l'interrogatoire, est corroborée par une autre : au cours d'une activité intense, tant intellectuelle que physique, les absences deviennent moins nombreuses. Ce fait est si notoire, que la prescription d'un régime de vie actif fait partie des conseils thérapeutiques.

Nous appelons ces absences « spontanées », car leur cause nous échappe. D'autres absences, non moins typiques, peuvent être provoquées par des excitations sensorielles : variations d'éclairement, absences photogéniques, dont nous avons observé un cas, ou certains sons : absences musicogéniques. Nous reprendrons leur étude au chapitre de la pathogénie.

En dehors des absences, l'enfant est parfaitement normal dans son comportement psychique et physique. C'est ce que nous ont montré nos observations personnelles, ainsi que celles de Penfield, Lennox, Gibbs et autres. Il ne présente pas de traits de caractère particuliers, il est bon élève en classe (à condition que ses absences ne soient pas trop fréquentes et gênantes pour le travail scolaire), il est même souvent doué d'une intelligence supérieure à la moyenne : les tests pratiqués par W. G. Lennox sur 33 sujets atteints de Petit Mal épileptique, totalisant 30.000 crises, se sont échelonnés entre 120 et 139 points de quotient intellectuel (le niveau moyen atteint un quotient intellectuel de 91 à 110) (1).

Quelques examens paracliniques complètent l'individualité clinique de l'absence.

J. Delay (2) a décrit les modifications humorales de l'électro-absence produite par un électro-choc modéré en intensité de courant et en temps de passage du courant et cliniquement semblable en tous points à l'absence spontanée : dans la crise convulsive on observe de l'hyperglycémie, de l'hyperprotidémie, une diminution de la réserve alcaline et une hyperleucocytose, avec une augmentation de 50 % des globules blancs, mais sans modifications dans le nombre de monocytes; dans l'absence, on note également une hyperglycémie, mais au contraire de la crise convulsive, une légère hypoprotidémie, une augmentation de la réserve alcaline et une augmentation du nombre des monocytes, sans hyperleucocytose notable.

---

(1) Wechsler. — *Bellevue - Tests - The measurement of adult intelligence.*

(2) J. Delay et A. Soulairac. — *Dissociation expérimentale par l'électrochoc du syndrome humoral de l'épilepsie convulsive et de l'absence épileptique* (C. R. de la Soc. de Biologie - Vol. 137 - 27-11-43).

— ibidem.

— J. Delay. — *L'électrochoc et la psycho-physiologie* (Masson 1946).

L'électro-encéphalographie (EEG) est l'examen essentiel pour le diagnostic de l'absence, le contrôle de son traitement et le pronostic. L'EEG est caractérisée essentiellement par un tracé d'amplitude très supérieure à la normale, d'une fréquence de trois ondes par seconde (3 H) et par un aspect caractéristique des ondes : l'aspect du « dôme et du minaret » ou de « pointe-onde » (wave and spike) PO — une onde étalée suivie ou précédée d'une pointe, survenant en bouffées. Cet aspect peut présenter des variantes. Les PO sont enregistrées sur toute la surface du crâne, elles apparaissent simultanément dans les deux hémisphères et souvent dans toutes les régions à la fois, avec, cependant, une prédominance frontale, plus ou moins nette et fréquente.

L'étude de l'EEG est le temps capital de toute étude sur l'épilepsie et sur l'absence en particulier. Aussi nous nous proposons d'en parler en détail dans un chapitre spécial.

PLACE DE L'ABSENCE DANS LA PATHOLOGIE.

L'absence a soulevé de nombreuses discussions au cours de l'histoire de la Médecine. Les auteurs anciens semblent, généralement, la rattacher à l'épilepsie, mais à partir du 19^{me} siècle, à mesure que les médecins ont essayé d'en comprendre la nature intime, les points de vue ont divergé.

1°) Gélineau en 1880, la rattachait au syndrome narcoleptique qui porte son nom (1). Il ne nous semble pas possible d'adopter cette classification. En effet, dans la narcolepsie, il n'y a pas de perte de conscience vraie, mais un sommeil provoqué le plus souvent par un facteur émotionnel (rire, colère, etc...). L'état de sommeil s'installe brusquement et dure un temps variable, mais ce temps est toujours plus long que celui de l'absence. La narcolepsie peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec l'absence vraie, mais son aspect clinique est bien différent de celui de l'absence.

Il en est de même de la cataplexie, qui se caractérise par une une perte de tonus brutale, sans perte de conscience, provoquée souvent par les émotions (géloplexie ou perte de tonus au cours d'accès de rire). Là aussi, il manque le signe essentiel, la perte de conscience.

---

(1) F. Paressant. — (Thèse de Paris 1942 - n° 346) - *A propos de 4 cas de pycnolepsie.*

— R. Gautier. — (Thèse de Paris 1944 - n° 348) - *Contribution à l'étude de la narcolepsie, catalepsie, pycnolepsie et leurs rapports avec l'épilepsie.*

— S.A.K. Wilson. — *Neurology.* - Ed. Ninian Bruce 1944.

De même enfin, la catalepsie ne comporte pas de perte de conscience et se manifeste par une incapacité d'exécuter un acte volontaire. Elle est probablement de nature hystérique.

2°) L'aspect clinique très particulier de l'absence a incité différents auteurs à la considérer comme une maladie autonome. C'est ainsi que la décrivent Friedman en 1906 et Mme Sauer en 1917.

Sous le nom de pycnolepsie (de Mukvos = fréquent) Adie (1) décrit « une maladie débutant brusquement entre 4 et 12 ans, caractérisée par des crises épileptiformes mineures, très fréquentes, très brèves et légères, toujours de même type et de même gravité, qui surviennent presque quotidiennement pendant des semaines, des mois ou des années, ne sont pas influencées par les traitements antiépileptiques, ne gênent pas le développement mental et psychique normal et cessent spontanément pour ne jamais réapparaître ».

Notre attention est attirée, dans cette description de la pycnolepsie, par l'expression « crises épileptiformes »: leur aspect stéréotypé, leur répétition irrégulière, avaient déjà frappé les auteurs.

Mais il semblait difficile néanmoins de classer une simple absence dans l'épilepsie, au même titre que la crise convulsive à grand fracas, le « Morbus sacer » des anciens.

3°) La majorité des auteurs, tant anciens que modernes (Tissot, Portal, Calmeil, Pagniez, Lennox) rattachent les absences à l'épilepsie, c'est le Petit Mal épileptique, opposé au grand mal.

Cependant, même actuellement, la discussion n'est pas close. Les partisans de Friedman et d'Addie opposent le Petit Mal épileptique et la pycnolepsie.

Le Petit Mal serait une manifestation de l'épilepsie, se traduisant par une perte de conscience brève mais totale, accompagnée de quelques mouvements cloniques très localisés des paupières, des membres supérieurs, avec chute fréquente de la tête. Or, c'est la description clinique que nous avons adoptée au début de ce travail, il ne guérit pas spontanément et se transforme généralement en Grand Mal dans l'âge adulte.

Il s'oppose à la pycnolepsie telle que l'a définie Addie.

Une série d'arguments nous permettent, semble-t-il de prendre parti dans cette discussion :

a) *Cliniquement :* l'identité est presque totale entre la pycnolepsie et le Petit Mal; il nous semble superflu de répéter ici

(1) in Penfield and T. Erickson. — *Epilepsy and cerebral localization.*

leur description. L'absence totale de tout mouvement dans la première n'est pas un caractère distinctif suffisant. En effet, l'exemple du Grand Mal nous fournit ici un point de comparaison : certaines crises se résument à une perte de conscience avec chute brusque et phase tonique alors que la crise type comprend également une phase clonique. Personne cependant ne conteste la nature épileptique de la crise tonique. On admet simplement qu'il y a eu un arrêt de la crise épileptique avant la phase clonique. C'est une différence de quantité et non de qualité. Ne pourrait-on admettre, par analogie, que le même phénomène d'arrêt se passe dans l'absence : dans certains cas la crise se limite à la perte de conscience, dans d'autres cas, elle se continue par une crise motrice, très discrète d'ailleurs.

b) Il en est de même du degré de la perte de conscience; on peut également admettre qu'il est fonction de l'intensité de la crise qui l'a provoqué : au premier degré, ce ne serait qu'une obnubilation, susceptible de se transformer en perte de conscience totale, si la crise s'intensifie.

Dans l'épilepsie Bravais Jacksonnienne (qui est de nature tout à fait différente de l'absence, mais qui, néanmoins, est une manifestation de l'épilepsie) nous rencontrons ces niveaux de conscience variables avec l'intensité de la crise : depuis la pleine conscience jusqu'à la perte de conscience, soit progressive, au cours de la crise, soit totale d'emblée.

D'autres arguments encore nous permettent de rattacher les variations du degré d'inconscience à une question d'intensité de la crise et non de sa nature : nous en reparlerons en détail au chapitre de l'électroencéphalographie, mais signalons dès maintenant que l'on trouve très fréquemment dans les tracés « des absences infra-cliniques », sans aucune manifestation extérieure dans le comportement de l'enfant, et des absences « sub-cliniques » pendant lesquelles la seule manifestation « clinique est un allongement notable du temps de réaction à un stimulus sensoriel » (1).

Elles présentent sur le tracé le même aspect, sauf leur brièveté, que les absences cliniques, ce qui signe leur identité de nature. Ce sont des absences avortées ou incomplètes, pendant lesquelles l'activité psychique est estompée et non abolie, ce qui permet la continuation des actes automatiques.

(1) A. Baudoin - A. Rémond et R. Delarue. — *La valeur du temps de réaction chez les épileptiques, en particulier au cours des crises infracliniques.* - C. R. de la Soc. de Biologie - Tome CXXXIX 1945 N° 5-6, page 286.

c) L'évolution différente de la pycnolepsie et du Petit Mal, d'après les descriptions classiques, semble offrir des éléments de discussion plus sérieux. Nous n'avons pas connaissance de statistiques dressées à ce sujet. Mais d'après les données de Penfield (1), il semblerait que les cas de guérison spontanée soient contrebalancés par ceux où le petit mal s'est transformé en grand mal. Il faudrait entreprendre là un travail de statistique échelonné sur de longues années, pour pouvoir adopter un point de vue étayé sur des données numériques, cliniques et paracliniques (examens électriques répétés).

D'autre part, bien que les cas de guérison spontanée dans le Grand Mal soient rares, ils sont indéniables (2 ou 3 % d'après Kraepelin). Pourquoi ne pas étendre leur bénéfice au Petit Mal, soit que l'on considère celui-ci comme une forme mineure ou légère de l'épilepsie, donc susceptible d'évoluer d'une façon plus bénigne; soit que l'on en fasse une manifestation différente de la maladie, susceptible en ce cas, d'évoluer à son propre compte, différemment de ce que l'on sait du grand mal.

Théoriquement, et jusqu'à plus ample information, le facteur évolutif pourrait servir de base au diagnostic différentiel entre la pyknolepsie et le Petit Mal. Mais il perd de son intérêt au point de vue pratique, car pourquoi se préoccuper des discussions nosologiques, sinon pour fixer le pronostic et le traitement, s'il est vrai que ces distinctions existent ? Or, un diagnostic rétrospectif éventuel ne peut nous éclairer aujourd'hui sur la conduite à tenir en face d'un enfant, présentant des absences.

d) L'épreuve du traitement ne semble pas différencier les deux aspects de la maladie. Nous étudierons la question du traitement au chapitre qui lui est consacré. Disons seulement que depuis que l'on a commencé à étudier et à essayer de traiter l'absence, manifestation clinique de la pycnolepsie ou du petit mal, on s'est aperçu que les médicaments anticonvulsivants n'avaient sur elle que fort peu d'action (2) qu'elle fût ou non rangée dans la catégorie épileptique. La pratique se moquait bien de la théorie !

Les médicaments excitants des fonctions intellectuelles, tels que la caféïne et l'éphédrine et ses dérivés, le régime cétogène.

(1) Penfield and Erickson. — *Epilepsy and cereb. localis.* Chap. 11.

(2) Penfield and Erickson. — *Ep. and cereb. localis.* chap. 11 p. 517.

enfin le Tridione (1) ont une action plus ou moins grande sur toutes les absences en général.

L'argument thérapeutique ne fait que souligner l'individualité de l'absence, sans que l'on puisse préjuger de sa nature épileptique ou non épileptique.

Que les succès soient dûs au traitement et non à la guérison spontanée, il est possible, semble-t-il, de l'affirmer. Même si une guérison spontanée devait survenir, elle ne se manifesterait qu'après un temps d'évolution plus ou moins long : au moment du passage de l'enfant à l'adolescence, ou de l'adolescence à la jeunesse. L'arrêt des absences après quelques mois de traitement semble en faveur d'une guérison thérapeutique et non pas spontanée.

e) Enfin le dernier argument, mais non le moindre, qui nous incite à classer l'absence parmi les manifestations épileptiques, est un argument électroencéphalographique.

Nous avons vu que le tracé caractéristique de l'absence est formé de PO de grand voltage et d'un rythme à trois par secondes (2).

On rencontre des P. O. dans d'autres manifestations épileptiques, quelle que soit leur forme clinique, avec des variations d'amplitude, de rythme, de localisation. Mais chaque fois que l'on rencontre des PO dans un EEG, on peut affirmer le mal comitial, bien que la proposition inverse ne soit pas exacte.

Les pointes-ondes signeraient donc, en quelque sorte, la comitialité d'une manifestation clinique, sans présumer de sa forme.

Après l'examen des divers arguments, il semble bien que l'on puisse conclure à la nature épileptique de l'absence. S'agit-il de l'épilepsie symptomatique, que l'on peut rapporter à une cause organique décelable, ou de l'épilepsie maladie (3), essentielle, cryptogénétique, ou tendance de l'organisme à répondre par une perte de conscience, à toute une série de stimuli, externes ou internes, dont la nature exacte nous échappe le plus souvent ?

Tous les auteurs sont d'accord pour classer les absences dans l'épilepsie essentielle. Nos observations personnelles ne

(1) W.-G. Lennox. — *Tridione in the Treatment of Ep.* J. A. M. A. vol. 134 n° 2.

W.-G. Lennox. — *Petit mal epilepsies : their treatment with Tridione.* — J.A.M.A. vol. 129, n° 16.

(2) Penfield, Lennox. — *Références précédentes.*

(3) F. Thiebaud. — *Ep. symptôme, Ep. maladie.* — Pr. méd. 29, 6-46.

peuvent que corroborer les leurs. L'analyse de ces observations fournit des faits qui appuient ce point de vue.

Les absences s'installent *brusquement*, à un âge variable mais très précoce, chez un enfant tout à fait bien portant jusqu'alors. Elles sont nombreuses d'emblée ou augmentent de fréquence progressivement, pendant un temps variable. Dans nos 19 observations d'enfants de 18 mois à 16 ans, les absences ont apparu entre la naissance et l'âge de 13 ans 1/2, à l'installation des premières règles.

Nous n'avons noté d'antécédents pathologiques personnels que dans trois cas : l'un des enfants, qui présentait des crises akinétiques, est né après un accouchement long et difficile. Il a été ranimé après 1 heure d'asphyxie. Le deuxième enfant est né cyanosé, après un accouchement au protoxyde d'azote, mais a crié immédiatement après la naissance. Le troisième enfant présentait dès les premiers mois de la vie un retard psychomoteur, en voie d'amélioration actuellement, bien que l'on n'ait noté aucun accident obstétrical et que l'accouchement se soit passé normalement.

Dans les 17 cas restants, on ne note aucun antécédent pathologique important, en dehors des maladies infectieuses enfantines bénignes. Ces enfants étaient normaux, physiquement et intellectuellement, jusqu'à l'apparition des absences.

D'autre part, les examens cliniques et paracliniques des 19 enfants, n'ont montré aucune lésion organique, susceptible d'expliquer l'apparition de mal comitial.

1) *Traumatismes du crâne* :

T. obstétricaux : dans le seul cas d'accouchement difficile la radiographie du crâne a été considérée comme normale, bien que l'on ait remarqué de petites calcifications suprasellaires.

T. acquis. — Les radiographies du crâne pratiquées dans 7 cas ont été normales. Mais l'interrogatoire n'a révélé dans aucun cas l'existence de chute ou de coups reçus sur la tête.

2) *Tumeurs de l'encéphale* :

L'examen du fond de l'œil et du champ visuel, pratiqué dans 8 cas s'est montré normal, et dans aucun cas, l'histoire clinique n'a pu faire soupçonner l'existence d'une tumeur.

L'encéphalographie gazeuse, pratiquée dans deux cas a montré des ventricules normaux.

L'examen du liquide céphalo-rachidien, pratiqué dans deux cas a été normal.

3) *Maladies infectieuses générales ou neurotropes :*

Nous n'avons pas trouvé d'antécédents d'encéphalite.

La réaction de Bordet Wasserman dans le sang, pratiquée dans 3 cas, s'est montrée négative, mais aucun antécédent familial, ni aucun stigmate organique ne nous a permis de soupçonner l'existence d'une syphilis héréditaire chez les enfants que nous avons observés.

Nous n'avons pas non plus noté d'autres maladies organiques pouvant avoir un retentissement cérébral.

Chez ces enfants, l'épilepsie paraît bien être une manifestation isolée, sans cause apparente et dénoter une tendance à réagir d'une façon spéciale à des stimuli que nos connaissances actuelles ne nous permettent pas toujours de déterminer.

Il s'agit donc bien là d'une manifestation « essentielle » ou mieux cryptogénétique. La classification de l'absence dans l'épilepsie cryptogénétique est, nous l'espérons, provisoire. Actuellement, c'est pourtant le seul cadre où la clinique et le laboratoire nous permettent de la ranger.

DEUXIÈME PARTIE

PHYSIOPATHOLOGIE ET ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE DANS LE PETIT MAL

LA DECHARGE EPILEPTIQUE :

L'électroencéphalogramme est l'enregistrement graphique ou optique des différences de potentiel produites par le fonctionnement des cellules nerveuses. Cet enregistrement se fait à la surface du crâne.

Puisqu'il y a production de courants, il y a une *décharge* des éléments producteurs du courant, suivie de leur charge, car c'est un phénomène continu.

Normalement, le courant enregistré est rythmique et régulier. Dans certains cas, l'EEG enregistre des bouffées de haut voltage et de rythmes variables, des orages électriques qui correspondent à des décharges excessives des cellules nerveuses et qui se traduisent cliniquement par des crises épileptiques.

La notion de décharge excessive (1), phénomène que nous pouvons maintenant enregistrer grâce à l'EEG, a déjà été pressentie par H. Jackson : « Epilepsie est le nom que l'on donne à une décharge de la matière grise, décharge intermittente, soudaine, excessive, rapide et localisée ».

L'existence de la décharge nerveuse a été précisée par les travaux actuels.

On peut la reproduire à volonté par des substances chimiques, tel que le Cardiazol; par des modifications brutales du métabolisme normal du cerveau, telles que l'hypoglycémie ou l'acidose; enfin par des stimulations électriques localisées ou

(1) W. PENFIELD et T.-C. ERICKSON. — *Ep. and cerebr. localization*, p. 162.
J.-P. MARTIN. — *The discharging lesion.* — Brain vol. 68 part. 3 sept. 45.

généralisées — c'est l'électrochoc dont J. Delay a fait une étude approfondie (1). L'électrochoc permet de reproduire l'épilepsie généralisée ou l'absence (l'électro-absence).

« La crise produite par une substance chimique, l'hypoglycémie brutale ou le choc électrique est différente, à ses débuts, dans son mécanisme initial de la crise épileptique... mais l'activité neuronique finale est la même » (2). Elle se résume, finalement, à une décharge neuronique excessive.

Non seulement on peut produire à volonté des crises généralisées, ou des absences chez des sujets normaux ou des animaux d'expériences, mais encore, on peut reproduire, chez les épileptiques, des crises identiques à leurs crises spontanées, quelque soit leur complexité (3).

Le facteur précipitant est différent, mais le résultat est le même.

L'électroencéphalographie permet d'enregistrer les phénomènes cliniques observés, de les analyser et de les comparer aux manifestations spontanées. L'expérience a permis, ainsi et permettra encore de découvrir un certain nombre de facteurs liés de façons diverses à la décharge excessive spontanée.

MECANISME DE LA DECHARGE.

L'étude de ce mécanisme se confond avec l'étude de la pathogénie de l'épilepsie. Elle n'en est encore qu'à ses débuts. Cependant, les travaux modernes ont déjà éclairci un grand nombre de questions. L'épilepsie symptomatique à cause décelable offre à ce point de vue un terrain d'investigations plus facile que l'épilepsie cryptogénétique. Néanmoins, certaines découvertes peuvent expliquer les mécanismes en action dans l'une et dans l'autre.

Dans le mécanisme de la décharge, il faut distinguer : les facteurs intracérébraux, prédisposants;

les facteurs extracérébraux, déclenchant la décharge.

1°) *Facteurs prédisposants :*

A) *Dans l'épilepsie localisée ou généralisée,* à lésion focale bien déterminée, il existe un état *d'activation* ou de *facilitation* autour de la lésion (4). Cet état se traduit par le fait que les régions du cerveau qui ont été le siège de crises épileptiques sont

(1) J. Delay. — *L'électrochoc et la psychophysiologie*, Masson 1946.
(2) Penfield. — *ouvrage cité* p. 161.
(3) Penfield. — ouvrage cité p. 186.
(4) » » » p. 164, 198, 204, 532.

plus excitables que les autres par le courant électrique. Certaines zones même, qui sont normalement inexcitables chez l'homme, peuvent répondre si elles ont été le siège d'une décharge épileptique antérieure.

D'autre fois, au contraire, les zones « activées » deviennent réfractaires à toute excitation.

Il existe un substratum histo-physiologique à l'état d'activation : c'est une ischémie qui se produit au voisinage de la lésion, plus ou moins marquée mais toujours visible (1). Cette ischémie entraîne une modification du métabolisme physico-chimique normal des cellules qui se traduit par leur « mise en charge » au niveau de la zone ischémiée et à son voisinage. La charge excessive des cellules est représentée sur l'EEG par des voltages accrus. Les cellules chargées « bombarderaient » les groupes cellulaires voisins, qui se chargeraient et se déchargeraient à leur tour, avec une intensité excessive. Ainsi, le synchronisme physiologique du cerveau est détruit par l'activité autonome des foyers déchargeants, la crise épileptique se produit et l'EEG enregistre une « dysrythmie cérébrale paroxystique » (2).

La propagation de la décharge, à partir du foyer générateur semble pouvoir se faire de deux façons, vérifiées par l'expérimentation :

D'abord et surtout, par *voie neuronique* (3) : lorsqu'on reproduit, chez un épileptique, une crise identique à ses crises spontanées, par exemple une crise Bravais-Jacksonnienne commençant par le bras, et s'étendant à une hémiface, on obtient un schéma de points de localisations qui correspond, chez le sujet normal, aux localisations motrices ou sensitives du bras et de la face. Cependant, les réactions produites par l'excitation de ces différents points ne sont pas des réactions normales mais épileptiques. La décharge épileptique a donc suivi les *voies de connexion physiologiques*.

Mais il arrive qu'en excitant un point du cerveau épileptique on obtienne des réactions épileptiques qui ne correspondent pas aux localisations somatiques du point excité — ce sont ou bien des réactions à distance, ou bien des réactions complexes. Penfield a réussi à reproduire ces réactions par des excitations électriques échelonnées. Il cite le cas d'une petite fille, qui avait été

(1) PENFIELD. — *ouvrage cité* p. 199.
(2) W.-G. LENNOX. — *cité par Penfield*, p. 162.
(3) W. PENFIELD. — *ouvrage cité*, p. 188, 197 et suiv.
W. PENFIELD and Ed. BOLDREY. — *Cortical spread of ep. discharge*. Am. J. of Psych. vol. 96, 1939, p. 255.

effrayée par un homme, puis s'est mise à faire des crises convulsives localisées, avec une aura psychique, constituée par l'image de l'homme. Il a pu reproduire la crise avec son aura, par des excitations électriques.

Penfield explique cette expérience par l'existence de *voies de propagation acquises* ou « activées » par une expérience antérieure, sortes de réflexes conditionnés des voies neuroniques, qui entrent toutes en activité chaque fois qu'une excitation les ébranle.

Les voies de propagation « activées » par des décharges répétées sont isolées des autres par des barrières synaptiques complexes, de sorte qu'une excitation reproduit toujours le même cheminement de la crise. Cependant, lorsque l'excitation dépasse un certain seuil, les barrières synaptiques sont rompues, et l'on assiste à une réaction généralisée.

T. Erickson a fait de nombreuses expériences sur le rôle du corps calleux dans la propagation de la décharge (1). Il a étudié les modifications de la propagation des excitations en pratiquant d'une part des sections corticales et sous-corticales dans la zone excitée, d'autre part des sections plus ou moins complètes du corps calleux. Ces expériences l'ont conduit à la conclusion, que la transmission des excitations se faisait par voie neuronique, en grande partie par le corps calleux, et non par voie humorale ou sanguine.

Par ailleurs, la propogation peut se faire par *champs électriques* et non par voie neuronique. Gérard et Libet (2) ont fait l'expérience suivante : on sectionne le cerveau en ses deux hémisphères, on excite l'un des hémisphères par la caféïne. Les ondes produites par l'excitation caféinique peuvent être enregistrées sur l'hémisphère qui est en contact et non en connexion avec l'hémisphère excité. Ces auteurs en concluent que la propagation se fait non seulement lorsque les éléments sont en continuité neuronique, mais également lorsqu'ils sont en continuité électrique. La décharge produit des changements dans les équilibres osmotiques, dans l'état de polarisation des membranes cellulaires, il se forme des champs électriques, et la propagation se fait par simple contact.

B) *Dans l'épilepsie cryptogénétique* à foyer non décelable, en particulier dans l'absence, le mécanisme peut être sembla-

(1) T.-C. Erickson. — *The spread of the epileptic discharge.* Arch. Neur. and Psych. vol. 53, Fév. 1940.

(2) Gérard, Libet. — *The control of normal and convulsive brain potential. AM.* Jour. of Psych. vol. 96 n° 5, mars 1940.

ble (1). Mais jusqu'à maintenant, l'état de facilitation ou d'activation ne peut être expliqué par une lésion histo-physiologique. Ne pourrait-on pas l'expliquer par une malformation cellulaire constitutionnelle ? Ne serait-ce pas une lésion du gêne, héréditaire et transmissible ?

La clinique et les travaux actuels sur l'hérédité de l'épilepsie semblent bien vérifier le bien fondé de cette hypothèse.

Le problème de l'hérédité épileptique a connu des sorts divers. Les anciens semblent avoir admis l'hérédité de l'épilepsie — la loi juive interdisait le mariage avec les épileptiques. Mais la distinction entre l'épilepsie symptomatique et l'épilepsie cryptogénétique ne semble pas avoir existé.

Gowers admet une hérédité épileptique polymorphe, à manifestations neuro-phychiâtriques diverses, mais indubitables.

Après l'étude plus poussée des localisations cérébrales et l'acquisition de notions plus précises sur la pathogénie des maladies nerveuses, un revirement complet se produit et les auteurs nient la nature héréditaire de l'épilepsie cryptogénétique. Ainsi, au Congrès International de Neurologie de 1935 à Londres, J. Abadie affirme qu'il n'existe pas d'épilepsie essentielle — elle est toujours symptomatique, toujours acquise et jamais héréditaire (2).

Cependant au même congrès, V. M. Buscaino parle de causes prédisposantes liées aux mécanismes héréditaires.

Peu à peu, un retour se fait vers la conception héréditaire de l'épilepsie cryptogénétique. En 1939, Babonneix cite parmi les facteurs étiologiques de l'épilepsie essentielle l'hérédité directe, indirecte et l'hérédité de transformation, étudiée sur des cas précis (3). Pagniez (4) puis beaucoup d'autres auteurs y insistent à leur tour.

Nos observations personnelles nous ont montré dans 10 cas l'existence d'un facteur héréditaire, susceptible d'expliquer l'épilepsie de l'enfant. Mais nous nous sommes heurtés, dans un grand nombre de nos interrogatoires, à l'ignorance des parents en ce qui concernait l'histoire médicale de la famille. Nous croyons que les chiffres obtenus sont loin de la réalité.

(1) Penfield. — *ouvrage cité* p. 198.
(2) *C. R. du Congrès intern. de Neurologie de* 1932 *in Revue Neurol.*
» » » » 1935 tome 64
(3) Babonneix. — *Etiologie générale de l'épilepsie essentielle.* Bull. Acad. Médecine générale, vol. 121, séance du 25-4-39.
(4) Pagniez. — *Evolution du problème de l'épilepsie.* Pr. Méd. 22, 23, 25-12-1944.

Dans 3 cas, nous avons noté l'existence d'une épilepsie familiale, chez 2 tantes et 1 grand'tante.

Dans 1 cas, l'aliénation mentale chez 1 grand'mère maternelle.

Dans 1 cas, des convulsions d'hyperpyrexie jusqu'à l'âge de 7 ans chez le père.

Dans 1 cas, la syphilis chez la mère, traitée pendant les 4 derniers mois de la grossesse.

Dans 4 cas, l'éthylisme chez le père.

Ces dernières années, la conception de l'origine héréditaire de l'épilepsie cryptogénétique a été confirmée par l'électroencéphalographie, grâce aux travaux de W. G. Lennox, F. A. Gibbs, E. L. Gibbs et d'autres auteurs américains (1).

Ces travaux ont porté sur l'EEG de parents d'enfants épileptiques et sur les EEG de jumeaux homozygotes, dont l'un ou les deux présentaient de l'épilepsie.

Voici les résultats de ces travaux : dans une première statistique, portant sur 183 parents d'épileptiques, les pourcentages de différentes catégories d'EEG sont les suivants :

	Chez 183 parents d'épileptiques	Chez 100 sujets normaux
Dysrythmies	60 %	10 %
Douteux	8 %	6 %
Normaux	32 %	84 %

Chez 55 couples de parents, parmi les 183 examinés, dont 62 % présentaient des EEG plus ou moins anormaux, Lennox a trouvé :

19 cas, soit 35 % où les EEG étaient normaux chez les deux parents.

5 cas, soit 9 % où l'un des parents avait un EEG anormal et l'autre un EEG douteux.

25 cas, soit 46 % où l'un des parents avait un EEG anormal et l'autre un EEG normal.

(1) W.-G. Lennox. — *Gains against epilepsy J. A. M. A.* vol. 120 n° 6, 10-X-1942.

F.-A. Gibbs, L.-E. Gibbs, W.-G. Lennox. — *Inheritance of cerebral dysrythmia and epilepsy.* — Arch. neur. and Psych. vol. 44, n° 6, déc. 1940.

F.-A. Gibbs, L.-E. Gibbs, W.-G. Lennox. — *Twins brain and epilepsy.* — Arch. Neur. and Psych. vol. 47, avril 1942.

3 cas, soit 5 % o ùl'un des parents avait un EEG douteux et l'autre un EEG normal.

3 cas, soit 5 % où les deux parents avaient un EEG normal.

Dans une deuxième statistique Lennox donne les pourcentages suivants d'EEG anormaux :

Chez 312 parents d'épileptiques	Sujets normaux	Sujets épileptiques
52 %	16 %	85 %

Chez les 312 parents du premier groupe :

les 2 parents avaient des EEG anormaux dans 27 % des cas.

les 2 parents avaient des EEG normaux dans 8 % des cas.

Les chiffres sont un peu inférieurs à ceux de la première statistique, mais les différences restent très significatives entre les parents de sujets épileptiques et les sujets normaux.

Nous avons examiné l'EEG des deux parents dans l'une de nos observations : ces EEG se sont montrés normaux.

Les EEG faits chez des jumeaux homozygotes donnent également une grosse proportion d'EEG identiques, que l'épilepsie se manifeste ou non chez les deux.

Les données sont encore insuffisantes pour conclure d'une façon certaine à la nature héréditaire de l'épilepsie essentielle. Des travaux de recherches sont en cours, mais les résultats déjà acquis sont d'une importance indéniable. L'EEG va peut-être nous permettre de résoudre nombre de questions encore obscures dans la pathogénie de l'épilepsie cryptogénétique en général et de l'absence en particulier.

2°) *Facteurs déclenchants, extracérébraux :*

Ces facteurs sont très nombreux, puisque toute pertubation organique peut avoir une répercussion sur la physiologie cérébrale. Nous nous bornerons à citer ceux de ces facteurs, qui paraissent avoir une influence sur le déclenchement de la crise de petit mal.

L'équilibre acido-basique.

Paraît être un facteur important dans la production de l'absence. Il est déterminé par la mesure de la réserve alcaline et du Ph du sang.

En clinique nous connaissons l'effet de l'hyperpnée sur l'absence. D'après Penfield, elle provoquerait l'absence dans 50 % des cas (1). Ce pourcentage nous paraît même un peu faible.

(1) Penfield. — *ouvrage cité* p. 331, 349.

D'autre part, nous allons examiner les effets curatifs sur le petit mal de l'acidose produite soit par le régime cétogène, soit par l'inhalation d'anhydride carbonique.

Gibbs, Gibbs et Lennox (1) ont fait des mesures de CO^2 dans le sang artériel et veineux de la circulation cérébrale, et des variations des quantités du CO^2 chez les épileptiques.

Ils ont trouvé que la tension en CO^2 du sang de la jugulaire interne est de 49,9 mm. de mercure. Dans le sang artériel de la circulation générale elle est de 21.6 mm. par litre et dans le sang veineux de 24,6 mm. par litre.

Chez les sujets atteints de petit mal, la tension en CO^2 de la jugulaire interne est plus basse, alors qu'elle est plus haute dans l'épilepsie convulsive.

Il y a donc chez les épileptiques un trouble de la régulation de l'équilibre acido-basique. La teneur du tissu cérébral en CO^2 semble bien être un facteur déclenchant de la crise. Mais ce n'est qu'un facteur secondaire, car il ne produit pas de crise chez un sujet normal.

Il reste à savoir si les variations de l'équilibre acido-basique représentent un phénomène primitif, ou si elles sont sous la dépendance d'autres variations physico-chimiques du métabolisme cérébral.

Le métabolisme des sucres.

Est important dans les transformations de l'énergie cellulaire (2) mais l'hypoglycémie ne serait pas un facteur direct du déclenchement des crises. D'après Penfield (3) sur 70 sujets épileptiques, dont la glycémie avait été abaissée (à moins de 50 mmg. dans 55 cas) 7 seulement eurent des convulsions.

D'autres auteurs (4) cependant, décrivent des cas, où les crises sont déclenchées par l'hypoglycémie.

Le métabolisme des graisses.

Semble jouer un rôle dans le déclenchement des crises.

Nous avons vu dans le premier paragraphe de ce chapitre le rôle thérapeutique du régime cétogène. La part de l'acido-cétose créée par ce régime y est prépondérante, mais il faut

(1) L.-E. Gibbs, W.-G. Lennox, Nims, F.-A. Gibbs. — *Arterial and venous cerebral blood*, J. of Biol. chem. vol. 114 N° 2

Gibbs, Lennox, Gibbs. — *Variations in CO^2 content of the blood in epilepties*. Arch. neur. Psych. vol. 43, Février 1940, p. 223.

(2) W.-G. Lennox et autres. — *ouvrage cité.*

(3) Penfield. — p. 340.

(4) I. Bertrand, J. Delay et J. Guillain. — *EEG normal et pathologique*. Masson 1939, p. 132.

également considérer le rôle du cholestérol et des lécithines sanguins (1). Ces corps agissent sur la perméabilité cellulaire, et Penfield a noté une chute du cholestérol sanguin au cours des crises et une modification du rapport cholestérol-lécithines dans le sang total et le plasma.

Le métabolisme de l'eau :

dépend de celui des sucres et des graisses. Le régime deshydraté dans le traitement de l'épilepsie essentielle ne semble pas avoir d'action directe.

Parmi les métabolismes minéraux.

Penfield attache une importance spéciale à la décharge, par la cellule, de Potassium dont la quantité augmente dans l'urine, avant et entre les crises. Cette décharge témoigne d'une perméabilité cellulaire accrue et serait le facteur primaire déclenchant l'épilepsie (2).

Le rôle de ces facteurs dans le déclenchement des crises d'épilepsie essentielle a surtout été étudié dans le grand mal, sauf pour l'équilibre acido-basique. Il est loin d'être élucidé, et son étude reste à faire presque entièrement dans l'absence épileptique.

Il nous reste à parler du dernier facteur déclenchant : *l'état fonctionnel du cerveau* dans son ensemble. Son rôle est beaucoup plus net dans l'absence et mieux étudié que celui des facteurs physico-chimiques.

Nous avons vu, dans la description clinique, que l'apparition des absences était fréquente le matin au réveil ou le soir, avant l'heure du coucher, au cours d'états de conscience crépusculaire qui suivent ou précèdent le sommeil. De même, le travail physique ou intellectuel intense fait diminuer le nombre d'absences. Cette notion est utilisée en thérapeutique par l'emploi de la caféïne dans le traitement du petit mal.

Les excitations sensorielles ont également une action très nette sur le rythme des absences.

Dans certains cas, l'absence infraclinique peut être interrompue par l'ouverture des yeux, et les aspects anormaux disparaissent de l'EEG.

Dans d'autres cas, au contraire, l'éclairement intermittent des yeux provoque l'apparition d'ondes anormales et même d'absences cliniques, à condition que la fréquence des éclairs soit un harmonique du rythme de base (3). C'est l'absence pho-

(1) PENFIELD. — p. 340.
(2) PENFIELD. — p. 350.
(3) *Communication de H. Gastaut à la Soc. d'EEG* du 5-3-48.

togénique, actuellement à l'étude au laboratoire de EEG de Marseille.

Le chapitre de la pathogénie de la décharge épileptique dans l'absence est encore plein d'inconnues. Nous constatons son existence, nous pouvons décrire son aspect clinique et électrique, nous pouvons même la provoquer à volonté, mais les lois qui la régissent nous sont encore inconnues pour la plupart, et nous continuons, jusqu'à nouvel ordre, à lui donner le qualificatif de cryptogénétique.

CARACTERES DE LA DECHARGE DANS L'ABSENCE ETUDIÉS PAR L'ELECTROENCEPHALOGRAPHIE

Nous avons parlé brièvement de l'électroencéphalogramme de l'absence épileptique au début de ce travail en tant qu'examen para-clinique indispensable dans l'étude du Petit Mal. Nous nous proposons maintenant de l'étudier en détail, sous son aspect clinique aussi bien que physiologique.

C'est en 1875 que le physiologiste anglais Caton a mis en évidence l'existence de variations de potentiel dans l'écorce grise des animaux. Mais c'est à partir de 1924 que Hans Berger a introduit en médecine le terme d'Electroencéphalogramme (EEG) et qu'il a mis au point une technique d'enregistrement chez l'homme. Depuis, de très nombreuses recherches ont perfectionné la technique et les connaissances dans cette branche de la physiologie.

Le Petit Mal se révèle par l'apparition dans l'électroencéphalogramme (2) d'ondes anormales, caractérisées par leur fréquence, leur amplitude, leur forme et leur localisation.

1° *La fréquence des ondes* est typiquement de trois par seconde, mais il existe des variantes de 1 à 6 par seconde.

Comparée au rythme de base normal de 10 à 12 par seconde, ou de 4 à 10 chez l'enfant de moins de 8 ans, cette fréquence est une dysrythmie, à type de bradyrythmie: elle est paroxystique (Lennox).

(1) H.-H. Jasper in W. Penfield and T.-C. Erickson. — *Ep. and cerebral localisation*. Chap. XIV, p. 408 et suiv.

W.-G. Lennox. — *Petit mal épilepsies, their treatment with Tridione J. A. M. A.* vol. 129, n° 16 15-12-1945.

I. Bertrand, J. Delay, J. Guillain. — *EEG normal et pathologique*, Masson 1939.

R. Laplane, H. Fischgold, C. Brisac, Fritel. — *Problème de l'épilepsie atypique ou débutante de l'enfant au point de vue EEG. Le nourrisson*, avril 1947.

Au moment des crises cliniques apparaissent des bouffées d'ondes à la fréquence de 3 par seconde (3H) plus ou moins longues — de quelques dixièmes de seconde à une minute, rarement plus, d'aspect identique, entrecoupées de rythmes normaux.

Les bouffées paroxystiques témoignent de la souffrance intermittente du cerveau, de décharges, avec des temps de repos, pendant lesquels le cerveau reprend son rythme de base normal et, probablement aussi son activité physiologique normale, bien que la corrélation entre l'EEG et le fonctionnement cérébral ne nous soit pas complètement connue.

En dehors des crises cliniques, l'apparition des bouffées paroxystiques de 3H est interprétée comme une crise infraclinique dont nous avons déjà parlé précédemment.

D'autres fois la dysrythmie est *continue*. Les rythmes anormaux remplacent complètement le rythme de base; le tracé prend alors souvent un aspect moins typique en ce qui concerne la forme des ondes, et la fréquence de 3H est remplacée par des fréquences de 2 à 6 H. Sur ce fond de dysrythmie apparaissent des accidents paroxystiques typiques. Le cerveau paraît ne jamais reprendre son équilibre normal et rester en « alerte épileptique » constante.

L'aspect de la dysrythmie fournit un élément de pronostic. En effet, l'allure paroxystique de la dysrythmie indique qu'il s'agit d'une maladie à crises, avec des intervalles libres. Son allure continue, au contraire, indique une souffrance cérébrale continue. Le malade est en imminence de crise à chaque instant. C'est presque un état de mal latent.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature l'explication de l'origine de ce rythme très particulier de trois par seconde. Cependant, il serait peut être à rapprocher de certains autres rythmes physiologiques, par exemple la tétanisation des muscles qui produit les réponses les plus amples à la fréquence de 3 par seconde. D'autre part, Bartley et Bishop ont pratiqué des sections des fibres cortico-thalamiques, et ont constaté la disparition des ryhmes de 3 à 7, qui appartiendraient au circuit cortico-thalamique de Lorente de NO. (1).

2° *L'amplitude des ondes* est considérablement augmentée (2). Elle est normalement de 20 à 60 microvolts, dans l'EEG du petit mal elle atteint 100 et même 1.000 microvolts. L'augmentation d'amplitude soudaine est si frappante, que l'opéra-

---

(1) I. Bertrand, J. Delay, J. Guillain. — *EEG normal et pathologique*, p. 264.

(2) Penfield. — chap. XIV, p. 404.

teur s'aperçoit souvent de l'absence chez le sujet examiné, au son que fait la plume inscriptrice.

L'augmentation d'amplitude indique non plus une simple souffrance cérébrale, mais une souffrance *épileptique;* elle se rencontre dans toutes les formes d'épilepsie, avec des rythmes et des formes différentes.

Au point de vue électrique, l'augmentation d'amplitude des ondes avec le ralentissement de leur fréquence, n'indiquent pas la diminution du nombre des unités en activité avec une augmentation d'intensité de cette activité, mais leur synchronisation (1). Un grand nombre de groupes cellulaires se déchargent en même temps. « Il y a intégration d'activité au point de vue du temps, mais désintégration du point de vue du jeu délicat et compliqué des divers noyaux déchargeants. L'harmonie de l'orchestre symphonique est devenue une seule note » (Lennox).

Les composantes des bouffées hypersynchrones peuvent être mises en évidence par les filtres analyseurs de fréquences.

Au point de vue physiopathologique, l'hypersynchronisation correspond à la décharge neuronique excessive de H. Jackson, et confirme son idée.

Au point de vue clinique, elle correspond à une menace de crise ou à la crise elle-même. Le début d'une crise peut être annoncé par une augmentation insolite d'amplitude des rythmes produit pas toujours, au-dessus de 150 à 1.000 microvolts elle est toujours manifeste. Assez souvent une bouffée paroxystique commence par quelques ondes d'amplitude à peine supérieure à la normale et de rythme normal. Après quelques éléments de ce genre, les ondes se ralentissent, augmentent progressivement d'amplitude jusqu'à un palier auquel elles restent pendant la majeure partie. D'autre fois, leur amplitude est à son maximum d'emblée, se maintient à ce maximum, et la réapparition des rythmes normaux d'amplitude normale est brutale.

3° *La forme des ondes* est plus ou moins caractéristique. Le tracé typique de l'absence est composé de bouffées de pointes-

(1) Penfield. — Chap. IV, p. 136.
I. Bertrand, J. Delay, J. Guillain. — *ouvrage cité* p. 265.
Gérard, Libet. — *The control of normal and convul. brain potentials.* Am. J. Psych. 96, N° 5.
F.-A. Gibbs. — *Diagnostic and prognostic value of EEG.* — J.A.M.A. vol. 118, n° 3, 17 janvier 1942.
Capt. F.-A. Echlin. — *EEG associated with Ep.* arch. neur. psych. vol. 53, n° 4 loct. 1944.

ondes ou complexe de « wave and spike » de trois par seconde (P. O.).

L'onde est ample et étalée, d'une durée de 250 millisecondes. La pointe est d'une durée beaucoup moindre, de 25-50 millisecondes et d'une amplitude soit égale, soit souvent supérieure à celle de l'onde, quelquefois inférieure. Elle peut précéder ou suivre l'onde, d'autres fois elle n'est qu'ébauchée — c'est alors un simple crochetage sur l'un des versants de l'onde. On appelle alors ce complexe « pointe onde atypique ».

Les pointes-ondes peuvent présenter des variantes, ce sont des ondes amples dépourvues de pointes, d'une fréquence de 2 à 4 par seconde. Les variantes ne mériteraient même plus ce nom de « pointes-ondes » si l'on voulait être tout à fait rigoureux. Cependant on les rencontre dans les mêmes manifestations cliniques que les pointes-ondes, c'est-à-dire surtout dans le Petit Mal, en dehors des paroxysmes cliniques, après traitement, et comme premiers éléments d'une bouffée paroxystique typique; quelquefois dans les cas d'absences les plus typiques cliniquement, l'on ne trouve que des variantes. Elles ont la même valeur diagnostique et sémiologique que les pointes-ondes.

Suivant l'amplitude plus ou moins grande des ondes et leur aspect plus ou moins typique, Jasper classe le petit mal en quatre degrés : (1).

Le petit mal minime est caractérisé par de courtes bouffées de 3 H. de petite amplitude, de prédominance frontale.

La perte de conscience est partielle, les actes routiniers automatiques continuent.

Le petit mal mineur est caractérisé par des bouffées plus longues et plus amples d'ondes de 3 H; quelquefois des pointes-ondes apparaissent dans toute la région frontale, puis en pariéto-occipitale.

La perte de conscience est complète mais courte de 4-5 secondes. Les automatismes continuent.

Le petit mal sévère est caractérisé par des pointes-ondes, qui apparaissent dans la région frontale et se propagent rapidement à tout le cortex.

La perte de conscience est totale et prolongée, il y a perte du contrôle de posture avec chute de la tête et chute du corps quelquefois, quelques mouvements cloniques des paupières et des extrémités, interruption des automatismes.

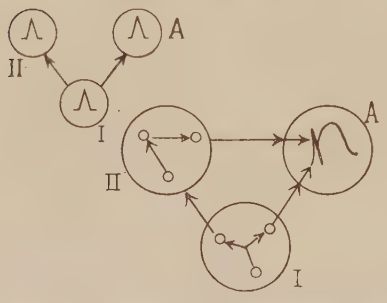
---

(1) *Cité par* PENFIELD, chap. IV, p. 136.

Les crises majeures sont caractérisées par la prédominance de pointes de haut voltage et se continuent par des convulsions.

Jasper a cherché à expliquer l'aspect très particulier des pointes-ondes. Il a formé plusieurs hypothèses de leur origine possible. En voici l'essentiel (1).

Première hypothèse : Un foyer A enregistré par l'appareil est alimenté par les groupes cellulaires I et II. Le groupe I, situé près du foyer A, est le premier où naît une pointe; il va stimuler A et II et « allumer » une pointe en A et en II.



Le groupe II entre en activité à son tour, et « allume » le foyer A avec un certain retard. L'excitation produite en A par le groupe II se traduit par une onde arrondie, et non par une pointe, à cause de ce retard. (Fig. de Jasper, communiqué au Congrès des EEGraphistes de l'Est américain le 28-2-1947.)

Deuxième hypothèse. — Les pointes témoigneraient d'une augmentation brusque d'intensité de certains groupes cellulaires excités.

Troisième hypothèse. — L'onde indiquerait le repos compensateur du cerveau au cours d'une excitation traduite par des pointes.

La première hypothèse, la dernière en date, est celle que Jasper préfère et qui semble se vérifier par les observations de tracés et l'expérimentation, actuellement en cours.

4° *La localisation des pointes-ondes* a surtout été étudiée ces derniers temps, et les travaux continuent dans ce domaine.

Lorsqu'on examine un EEG d'absence, fait sur plusieurs dérivations simultanées, on constate souvent des pointes-ondes généralisées à tout le cortex, bilatérales et synchromes, surtout au cours des paroxysmes cliniques.

Non moins souvent, au début des absences cliniques, pendant les absences infracliniques ou entre les crises, les pointes-ondes apparaissent d'abord dans les deux régions frontales, pour se propager ensuite avec quelque retard, aux autres aires corticales.

---

(1) *Communication personnelle du Dr.* J. Faure, *de Bordeaux, élève de* H.-H. Jasper *au Montréal Neurological Institute.*

L'enregistrement de pointes-ondes sur tout le cortex cérébral pourrait être dû à deux phénomènes :

1) soit à une *décharge diffuse,* explosive, sans point de départ fixe : c'est ce que l'on observe en injectant dans le sang une substance convulsivante. Le cerveau réagit dans son ensemble, par des convulsions généralisées.

Mais dans l'absence l'on n'observe qu'une perte partielle des fonctions cérébrales, la perte de conscience presque isolée, ce qui dément l'hypothèse d'une décharge diffuse;

2) soit à une *décharge localisée* qui inhibe la fonction dépendante de la localisation cérébrale, point de départ de la décharge (comme une décharge au niveau de la zone du langage se traduit par une inhibition de la fonction du langage).

En effet, la localisation d'abord frontale, puis généralisée, bilatérale et synchrone des pointes-ondes, fait penser à un foyer de décharge sous-cortical et médian, en liaison neuronique élective avec la région frontale. Anatomiquement, ce foyer ne pourrait se trouver que dans le diencéphale ou le mésencéphale (1).

L'hypothèse se vérifie lorsque l'on fait l'enregistrement à l'aide d'une dérivation basale, en plaçant une électrode dans les fosses nasales postérieures ou dans le pharynx. On voit alors apparaître des pointes-ondes d'abord dans la dérivation basale, où elles présentent un renversement de phase, qui indique une avance sur les autres dérivations. Cette localisation fait penser à un foyer basal, sans que l'on puisse préciser son siège davantage (2).

Les observations expérimentales et cliniques de plus en plus nombreuses viennent corroborer celles de l'électroencéphalographie.

Les expériences de J.-P. Murphy et E. Gellhorn, sur la strychnisation de différents noyaux diencéphaliques (3) ont montré l'existence de circuits hypothalamo - thalamo-corticaux.

D'autre part, la possibilité de faire apparaître chez l'animal des complexes pointes-ondes dans les deux lobes frontaux par l'excitation électrique d'un noyau du thalamus, récemment mise en évidence par Jasper, est un argument important en faveur

---

(1) Penfield p. 137.

(2) J. Faure. — *EEG de la base,* Pr. Méd. n° 64, 1er XI - 1947 et communication personnelle.

Communicatoin de H. Gastaut *à la Soc. d'EEG* du 5-11-48.

Cas cité par Penfield p. 139.

(3) J.-P. Murphy, E. Gellhorn. — *Further investigations ou diencephalic-cortical relations and their signifiance for the problem of emotion.* J. of Neurophys. n° 6 nov. 1945, p. 431.

de l'origine sous-corticale du petit mal. (Rapport du Prof. J. Titéca sur les récentes découvertes de H. Jasper au Congrès des aliénistes et neurologistes de langue française à Niort, le 21-7-1947).

Il semble que ce noyau se trouve près de la ligne médiane, le nucleus dorso-medialis du Thalamus — les études des auteurs cités ont montré qu'il était électivement relié au lobe frontal, la région orbitofrontale, et la circonvolution péricalleuse. Il est moins électivement en rapport avec le lobe occipital.

Les excitations électriques des noyaux du Thalamus semblent aboutir aux mêmes résultats que les enregistrements d'EEG basal et cortical dans les lésions du Thalamus; « aux lésions du Thalamus étaient associés des troubles du rythme intéressant les aires corticales de projection : lésions thalamiques médianes et antérieures associées à des troubles des aires frontales, lésions postéro externes, associées à des troubles intéressants les aires temporales postérieures et pariétales » (1).

Deux observations cliniques viennent encore confirmer l'existence d'un foyer diencéphalique dans le petit mal.

La première est rapportée par Penfield (p. 138). Il s'agit d'un petit mal typique avec des troubles vaso-moteurs apparu depuis quelques mois, chez une petite fille de 7 ans, normale par ailleurs, et sans antécédents pathologiques. A l'examen clinique on avait noté des absences typiques, quelques brèves secousses des membres supérieures et inférieurs et des taches érythémateuses sur le cou et le thorax, apparaissant au moment des absences et disparaissant quelques minutes après.

L'EEG fait par H. Jasper a montré : un tracé de Petit Mal typique. Accidents simultanés et parfaitement symétriques dans les deux hémisphères; des potentiels très bas entre les électrodes homologues de chaque hémisphère et les deux mastoïdes; potentiels d'absence, enregistrés par deux électrodes homologues, également bas.

La symétrie et la simultanéité des P. O. dans toutes les régions cérébrales suggèrent l'existence d'un seul foyer de décharge.

Le potentiel bas entre la gauche et la droite indique une localisation médiane.

L'apparition de P. O. d'abord dans les régions antérieures suggère une localisation profonde, peut-être diencéphalique.

---

(1) J. Faure. — *Article cité.*

L'origine médiane des P. O. a été vérifiée par l'électrode basale.

L'encéphalographie gazeuse n'a pas montré de lésions.

Un volet sous-temporal a été pratiqué, la base du cerveau explorée, sans que l'on trouve de lésions évidentes; trois électrodes ont été placées dans le cerveau et leur position vérifiée par radioscopie : l'électrode n° 1 à gauche de la ligne médiane à 125 mm. en avant du chiasma optique, l'électrode n° 2 dans l'espace interpédonculaire à 1 cm. en avant des corps mamillaires, l'électrode n° 3 en arrière de l'extrémité postérieure du corps calleux.

L'enregistrement EEG, fait par ces électrodes le lendemain de l'intervention, a montré que, associé au Petit Mal, spontané, il y avait une décharge, localisée près de l'électrode n° 2, entre l'infundibulum et les corps mamillaires.

La stimulation à l'aide de courants gradués, par la même électrode n° 2 a donné les résultats suivants : l'enfant s'est plainte de céphalée, quelques secondes plus tard, elle a présenté une rougeur diffuse de la face avec pâleur du nez et du pourtour de la bouche; une minute après, sont apparues des tâches rouges sur le menton et le thorax.

La répétition des stimulations a reproduit l'érythème.

La décharge à point de départ diencéphalique se propageait au cortex en quelques secondes.

La perte de conscience transitoire, l'accompagnement vasomoteur et la vague de secousses brèves orientaient vers l'origine diencéphalique, déjà présumée par H. Jackson.

La deuxième observation est rapportée par J.-B. Hursh (1). Elle étudie la distribution et le synchronisme d'apparition des P. O. après la section du corps calleux.

Elle tend à démontrer la localisation sous-corticale du foyer générateur de pointes-ondes : en effet, si le foyer était cortical, la propagation à l'autre hémisphère ne pourrait se faire que par le corps calleux, et la section du corps calleux entraînerait l'unilatéralité des pointes.

Voici ce que l'observation a montré :

1°) Un malade de 21 ans présente surtout des crises de Petit Mal depuis l'âge de 5 ans.

On pratique une section partielle du corps calleux, qui supprime les connexions avec presque toute la troisième circonvolution frontale des deux côtés, et une partie des circonvolutions pariétales.

---

(1) J.-B. Hursh. — *Origin of the spike and wave pattern of petit mal Epilepsy.* Arch. neur. psych. avril 1945, p. 275.

L'EEG fait après l'intervention montre des PO sur tout le cortex.

2°) Chez un malade de 26 ans, présentant des crises depuis l'âge de 15 ans, on pratique une section presque complète du corps calleux.

L'EEG fait après l'intervention est identique à l'EEG antérieur à l'intervention, avec des PO surtout en frontales et en rolandiques.

Pour que ces observations aient une valeur d'expérience, il faut admettre qu'il y a analogie de structure entre le cerveau humain et le cerveau de singe, sur lequel on a étudié les voies de conduction cortico-thalamique.

Discussion.

Dans le 1er cas, il ne s'agissait pas d'un foyer frontal, il était donc sous-cortical.

Dans le 2me cas, trois possibilités étaient à envisager :

— il pouvait s'agir d'un foyer cortical avec connexions par voies neuroniques rapides interhémisphériques par le corps calleux; les connexions auraient été détruites par la section du corps calleux, et les PO seraient devenues unilatérales;

— ou bien il pouvait s'agir d'un foyer occipito-pariétal, en connexion par le splénium avec l'hémisphère opposé, mais l'EEG ne montrait presque pas de PO en dérivation occipitale;

— enfin il pouvait s'agir d'un foyer temporal, en connexion par la commissure antérieure avec l'hémisphère opposé.

— Mais les PO n'étaient pas tout à fait en phase ou en opposition de phase dans la zone temporale droite, et ne montraient pas une localisation temporale.

En définitive, la localisation sous-corticale était probable.

Il reste à démontrer, que dans ces cas il s'agit bien d'un foyer producteur de PO et non pas d'un mécanisme différent :

1°) Ce n'est pas la diffusion d'une substance chimique qui engendre les PO, car les pertubations créées par l'injection d'une substance chimique deviennent symétriques et synchrones *graduellement* (expérience de Rosenblueth et Cannon) alors que les PO le sont d'emblée.

D'autre part, certains cas de disparition de PO sur certaines dérivations symétriques, des « trous » dans les bouffées de PO ne pourraient pas s'expliquer dans le cas d'une réaction des cellules au changement de milieu chimique.

2°) On pourrait concevoir que les cellules corticales elles-mêmes produisent les PO, sans qu'il y ait un ébranlement cen-

tral, pour lequel le cortex servirait de simple conducteur. Cette explication pourrait être valable dans les cas où la simultanéité d'apparition des PO n'est pas absolue, ou leur aspect un peu différent sur les dérivations symétriques, mais non dans les cas contraires, les plus nombreux.

On est donc conduit à admettre l'existence d'un « générateur » qui synchronise les PO dans les différentes aires corticales, bien que leur aspect varie légèrement d'une dérivation à l'autre dans le sens longitudinal, mais toujours symétriquement dans le sens transversal.

Ce générateur doit contenir les fibres de projection se distribuant largement à toute l'écorce. Ces fibres doivent être de longueur égale. Les voies de conductions doivent être situées, pour la plupart, en dehors de la zone motrice. Enfin, la structure du foyer générateur doit permettre des projections corticales limitées à certaines zones du cortex.

Toutes ces conditions anatomiques semblent remplies si l'on admet que la décharge part de la région *thalamique.*

L'analyse très minutieuse de Hursh, aussi bien que les expériences de Penfield, d'autres expériences sur les modifications de l'EEG du chat par l'excitation thalamique, faites par Morison et Dempsey, et par la section des fibres cortico-thalamiques et thalamo-corticales, faites par Dusser de Barenne et Mc Culloch, nous orientent vers l'existence d'un foyer diencéphalique des PO dans le Petit Mal.

Enfin l'absence — perte de conscience est peut-être à rapprocher de la « pathologie de la conscience » en général, étudiée, entre autres par J. Delay (1). De très nombreuses observations cliniques, chirurgicales et expérimentales conduisent cet auteur à considérer le diencéphale comme le siège de la conscience.

CONCLUSION.

Grâce à l'électroencéphalographie nous avons pu préciser la notion de décharge neuronique dans les absences (et les autres crises épileptiques) pressentie par H. Jackson.

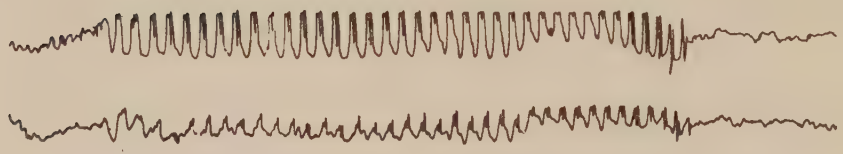
Les recherches actuelles nous permettent de penser que cette décharge se produit sur un terrain sensibilisé probablement de par sa structure cellulaire intime, de nature héréditaire.

---

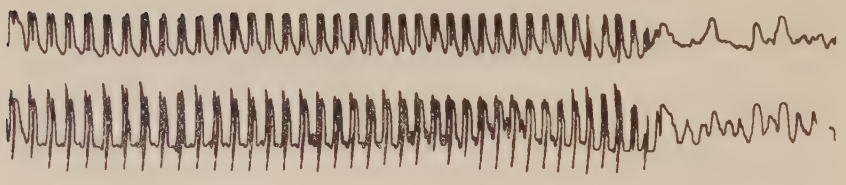
(1) J. Delay. — *L'Electrochoc et la psychophysiologie*, Masson 1946.
» *La conscience et le diencéphale.* Pr. Méd. du 11-10-1947.

Elle est déclenchée par des facteurs encore mal connus, en liaison probable avec des modifications physico-chimiques, dont on ne peut pas dire encore s'ils sont primaires ou secondaires à la décharge.

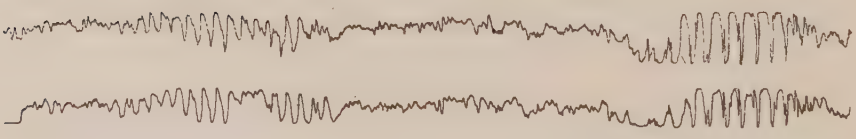
Enfin, la décharge semble se produire d'abord dans le diencéphale, pour diffuser ensuite à la corticalité. La portée de cette découverte est immense, car elle va nous permettre de limiter nos recherches à un point précis du cerveau.



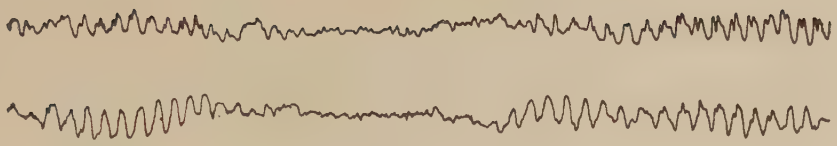
N° 1. — Absence clinique de 20 secondes. Pointes-ondes typiques. Pointes-ondes plus nettes et plus amples en dérivations frontales.



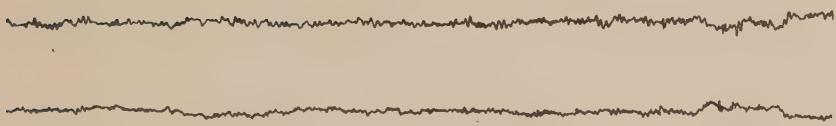
N° 2. — Absence clinique longue: pointes-ondes typiques.



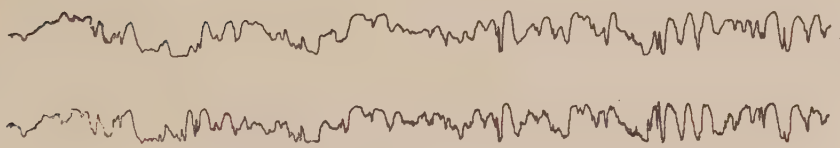
N° 3. — Petit Mal: Ondes lentes et pointes ondes. Absence intraclinique.



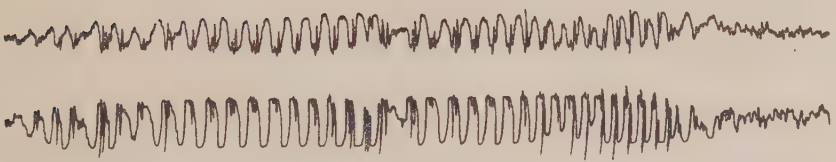
N° 4. — Petit Mal: ondes de 3 c. s. en dehors des accidents paroxystiques, disparaissant à l'ouverture des yeux.



N° 5. — Petit Mal; tracé normal en dehors des accidents paroxystiques.



N° 6. — Petit mal akinétique: pointes-ondes en bouffées



N° 7. — Grand Mal, sans absences cliniques.

Troisième Partie

INDIVIDUALITÉ DU PETIT MAL

Nous avons essayé de réunir, dans le premier chapitre, les arguments qui permettent de classer le Petit Mal dans le cadre de l'épilepsie essentielle.

Il s'agit maintenant de déterminer les rapports du Petit Mal avec les autres formes d'épilepsie essentielle.

Peut-on le considérer comme une forme nettement individualisée de l'épilepsie ?

Ou bien, faut-il le considérer comme la forme mineure ou avortée de l'épilepsie généralisée, quelle que soit sa forme ?

Ces questions doivent être examinées à la lumière des arguments cliniques, thérapeutiques et électroencéphalographiques.

1°) Il est indéniable que, sous sa forme typique, le Petit Mal possède une individualité clinique très nette : l'âge d'apparition, l'allure de la crise, l'évolution de la maladie, le distinguent de toutes les autres formes d'épilepsie.

Que le Petit Mal soit isolé, ou associé à d'autres formes de la maladie, il garde toujours son individualité;

2°) Comme nous le verrons en détail au chapitre suivant, la Triméthadione semble être le médicament spécifique du Petit Mal, alors que les autres médicaments antiépileptiques habituels ont sur lui très peu d'action.

Inversement, la Triméthadione a très peu d'action sur le Grand Mal.

Que faut-il penser cependant de l'apparition des crises du Grand Mal au cours d'un traitement par la Triméthadione ? S'agit-il d'une transformation maligne sous l'influence du traitement ? Ou bien, d'une évolution de la maladie épileptique, évolution que la Triméthadione est impuissante à arrêter ?

Il est vrai que la Triméthadione est susceptible d'aggraver dans certains cas le Grand Mal déjà existant. Mais il est difficile de concevoir qu'il puisse transformer le Petit Mal, dont il serait le médicament spécifique, en Grand Mal, sur lequel il a très peu d'action. Il semblerait plutôt que malgré le traitement ou sous

son influence, l'évolution de la maladie se poursuive. Le Grand Mal, latent jusque là, devient manifeste.

Les arguments de différentiation, fournis par la thérapeutique, ont certes quelque valeur; mais, il paraît difficile et incertain de fonder un diagnostic sur une épreuve thérapeutique d'autant plus que l'action physiologique de la Triméthadione reste encore inconnue.

3°) L'EEG fournit les arguments les plus intéressants pour résoudre la question posée.

Deux conceptions s'affrontent à ce sujet :

A. — *Conception de W. G. Lennox et de son école* (1).

Dans l'épilepsie cryptogénétique généralisée, les manifestations cliniques correspondent à des types différents d'EEG ce qui permet une classification clinique des EEG, c'est-à-dire l'identification d'une certaine forme clinique d'épilepsie avec un certain type d'EEG et leur individualisation nette.

Voici comment on peut résumer la conception de Lennox :

L'épilepsie du type Grand Mal : se traduit par des rythmes rapides, des pointes de grand voltage réparties sur toute l'écorce cérébrale.

L'épilepsie psychomotrice se traduit par des bradyrythmies de 3 à 6 H, des ondes carrées, crénelées, bilatérales et synchrones.

L'épilepsie du type Petit Mal se traduit par des bradyrythmies de 3 H alternées avec des rythmes rapides, des ondes amples associées à des pointes de grand voltage, wave and spike ou pointe-onde, ou des variantes bilatérales et synchrones.

Les formes cliniques correspondant à ce type d'EEG sont de trois sortes (triade du Petit Mal) :

a) Absence, Pyknolepsie ou mieux : Pyknoépilepsie, prise comme sujet d'étude dans ce travail.

b) Epilepsie akinétique se manifestant par une perte de conscience avec chute par perte brusque du contrôle de posture. Nous en avons observé 4 cas.

c) Crises de secousses myocloniques, caractérisées par une seule contraction brève des muscles (différentes de l'épilepsie myoclonique de Kojevnikoff).

---

(1) W.-G. Lennox. .. *Petit Mal epilepsies, their treatment with Tridione.* J.A.M.A. vol. 129, n° 16.

W.-G. Lennox. — *Tridione in the treatment of epilepsy.* — J.A.M.A. vol. 134, n° 2.

F.-A. Gibbs, E.-L. Gibbs, W.-G. Lennox. — *EEG classification of epilep. patients and control subjects.* — Arch. Neur. Psyc. vol. 50, Août 1943, n° 2.

L'association du Petit Mal et du Grand Mal est très fréquente.

B. — *Conception de W. Penfield, H.-H. Jasper et leur école* (1).

Les types de EEG *ne correspondent pas* à la classification clinique des formes d'Epilepsie, c'est la localisation des décharges qui y correspond. Une fois établie cette localisation, on considère les aspects dominants et subdominants.

Dans l'épilepsie généralisée, les ondes anormales ont trois localisations principales :

— localisées unilatérales;
— bilatérales synchrones;
— diffuses - bilatérales mais non synchrones.

a) Les ondes localisées unilatérales correspondent à une crise à début localisé qui se généralise à son acmé, qui ne rentre pas dans le cadre des épilepsies généralisées d'emblée.

b) La localisation bilatérale synchrones (avec foyer générateur sous-cortical probable), comprend quatre aspects d'EEG correspondant à des types cliniques sous leur forme mineure ou majeure : ces formes se distinguent non par leur nature, mais par leur gravité.

Voici le tableau résumé d'après celui de Jasper :

E E G	Formes cliniques majeures	Formes cliniques mineures	Correspondance avec la classification de Lennox
P O à 3 p. s. ..	Absences typiques, convulsions généralisées, bilatérales	Perte de conscience avec modifications vasomotrices, sans mouvement	Petit Mal + Grand Mal
Ondes de 3 H. .	id.	id.	variante de P. M.
Ondes pointues, souvent bitemporales isolées	aura et crise généralisée Ep. psychique	Prodromes de crise généralisée	Epil. psychomotrice
Ondes de 6 H en bouffées .	id.	id.	Grand Mal

(1) W. Penfield, T.-C. Erikson. — *Ep. and cerebral localization.* p. 417 et suivantes.

Capt. F.-A. Echlin. — *The EEG associated with Epilepsy.* Arc. Neur. and Psych. - (Vol. 53, n° 4 - Oct. 1944, p. 270).

c) La localisation diffuse, non synchrone correspond aux crises convulsives généralisées et à la classification du Grand Mal de Lennox.

En résumé dans la classification de Penfield-Jasper : le Petit Mal et l'épilepsie psychomotrice ou psychique correspondent exactement à la classification de Lennox quant à leur type de EEG.

Le Grand Mal, par contre, ou plutôt l'épilepsie généralisée ne correspond ni à un type d'E E G, ni à une individualité clinique.

Ainsi il existe une épilepsie généralisée présentant des pointes dans le tracé EEG, mais également des *Pointes-Ondes,* tout au moins au début des crises ou entre les crises. Mais c'est pendant ces périodes que l'on juge le mieux la forme de la maladie (1), car à leur acmé toutes les crises du Grand Mal se manifestent électriquement par des *pointes.*

Cette constatation entraîne Penfield et Jasper à considérer le Petit Mal comme une forme abortive ou mineure de l'épilepsie généralisée (2) : « Puisque les Pointes-Ondes se retrouvent chez « des malades avec crises de Grand Mal généralisées, il semble « que le Petit Mal, en tant que catégorie clinique, ne soit que la « forme mineure d'un type de désordre cérébral essentiellement « de même nature; on retrouve cette forme mineure chez certains « malades qui ont également des convulsions généralisées au « cours de leurs crises majeures ».

DISCUSSION.

Pour que l'individualité électrique du Petit Mal puisse être affirmée, il faut pouvoir répondre à deux questions.

1°) Tous les sujets atteints de Petit Mal, présentent-ils des pointes-ondes ? Tous les auteurs sont affirmatifs dans cette question.

Lennox y répond par sa définition même, où les notions de Petit Mal et de pointes-ondes sont confondues.

Penfield, Jasper (3) et Echlin (4), qui fait une revue critique des classifications existantes, reconnaissent également l'affirmation de Lennox.

2°) Tous les sujets qui présentent des Pointes-Ondes, sont-ils atteints de Petit Mal ?

---

(1) Penfield. — *Epilepsy and cerebral local.* p. 415.
(2) » » » » p. 135, 416, 424, 441.
(3) » » » » p. 416 (2° paragr.).
(4) Capt. F.-A. Echlin: — *EEG associated with epilepsy.* — Arch. Neur. and Psych. (Vol. 53, n° 4).

Lennox l'affirme, mais il est obligé de parler « d'un Grand « Mal à type de Petit Mal » (cité par Penfield, p. 417).

Penfield, au contraire, le nie. D'après ses statistiques, plus de 50 % des malades, présentant des PO dans le tracé n'ont pas de Petit Mal clinique.

Nous avons nous mêmes observé un cas de Grand Mal typique avec un tracé de Pointes-Ondes caractéristiques.

Les faits observés par Penfield et que Lennox lui-même est obligé de reconnaître, nous incitent bien à nier l'individualité électrique du Petit Mal. Rien cependant ne permet d'affirmer qu'il ne s'agisse pas de prodromes à type d'absences noyées par la symptomatologie bruyante de la grande crise, ou d'absences infracliniques au cours de la crise du Grand Mal.

Ce n'est pas l'aspect de l'EEG qui peut résoudre le problème mais la connaissance de l'origine des accidents caractéristiques du tracé.

Dans le Grand Mal (1) comme dans le Petit Mal, ce point de départ est très probablement le diencéphale.

Dans les deux formes de la maladie, la décharge diencéphalique se manifeste par la perte de conscience initiale :

— pure dans l'absence;

— accompagnée de chute et de mouvements involontaires dans les autres formes de l'épilepsie essentielle par propagation de la décharge à d'autres centres.

Ainsi se réalise en clinique la dissociation pathogénique de H. Jackson, entre les effets inhibitoires et les effets de libération automatique de la décharge épileptique.

Il est probable que les crises akinétiques et les secousses myocloniques témoignent de l'unicité du Grand Mal et du Petit Mal, en montrant la transition des absences pures à la grande crise convulsive.

Si, *du point de vue nosologique* cette unicité est à retenir, du *point de vue pratique*, la distinction entre les deux formes doit demeurer et l'effort de la clinique et de l'EEG doit tendre au maximum à les dissocier, pour leur appliquer le traitement qui leur convient à chacune.

La clinique n'est pas sans valeur sur le terrain pratique, puisqu'elle nous permet de distinguer l'absence légère, avec continuation des automatismes, l'absence profonde, avec perte de conscience totale, l'absence avec chute ou crise akinétique, enfin l'absence

(1) J. Nelhil. — *Contribution à l'étude de l'épilepsie* (Thèse de Paris 1946 - n° 621).

avec quelques mouvements involontaires très brefs ou crises de secousses myocloniques.

L'examen clinique seul permet déjà de tracer en gros les limites du Petit Mal et de découvrir s'il s'agit d'un Petit Mal isolé ou associé au Grand Mal.

L'examen EEG complète la clinique, en montrant les pointes-ondes caractéristiques, les variantes, ou l'apparition de pointes seules de plus en plus nombreuses et même dominantes.

Suivant qu'il s'agit de Petit Mal isolé, associé au Grand Mal ou de Grand Mal isolé, le traitement devra varier : Triméthadione seule ou Triméthadione associée aux barbituriques ou antiépileptiques sans Triméthadione.

QUATRIÈME PARTIE

TRAITEMENTS DES ABSENCES

A) *TRAITEMENTS PAR D'AUTRES MEDICAMENTS QUE LA TRIMETHADIONE.*

Nous ne ferons que les passer rapidement en revue, en insistant avec quelque détail sur ceux qui nous paraissent avoir une base physiologique ou donner des résultats meilleurs.

Il a été reconnu depuis longtemps que les traitements anticonvulsivants et sédatifs, tels que les bromures et les barbituriques donnent des résultats très inconstants et en général, médiocres, dans le traitement de l'absence. Souvent, même, ils augmentent la fréquence des absences d'une façon notable.

Les sels de la diphénylhydantoïne (1) n'ont pas donné de meilleurs résultats, sauf la mélantoïne, qui mise à l'épreuve récemment, semble avoir une certaine action.

Dans le traitement des absences, on a essayé de diminuer l'action sédative des barbituriques sur le système nerveux, en leur associant des excitants, tels que l'éphédrine (à la dose de 50 mg. par jour), l'ortédrine, la benzédrine (sulfate de phénylisopropylamine, à la dose de 5 à 20 mmg. par jour), et surtout la caféïne (10 à 15 cg. par jour) (2). Cette association a donné de bons résultats, surtout dans le traitement du Grand Mal et du Petit Mal. L'adjonction de caféïne chez les enfants n'est pas sans quelques inconvénients; elle provoque de l'agitation et de l'insomnie.

L'acide glutamique racémique (3) a été préconisé par les au-

(1) J. WEINBERG, H.-H. GOTTSTEIN. — *A comparative study of effectiveness of Delantin Sdd. and Phénobarbital in a group of epileptics.* Am. J. Psych. Vol. 96, mars 1940, n° 5.

H. MERITT. — *Recent advances in the treatment of Epilepsy.* N. Y. State Journal of Medic. vol. 46, n° 23.

S.-I. FRANKEL. — *Dilantin Sod. in Epilepsy.* JAMA vol. 114, n° 14

(2) PENFIELD et ERICKSON. — p. 516.

(3) J.-C. PRICE, H. WAELSCH, T.-J.PUTNAM. — *d. l. glutamic acid hydro chloride in the Treatment of P. M. and psychomotor seizures.* JAMA 122, n° 17.

Editorial. — *Glutamic acid in Epilepsy.* JAMA 129, n° 15.

teurs américains, après la constatation que l'alcalose (produite par exemple par l'hyperpnée) favorise l'apparition des absences, alors que l'acidose (due au jeûne, par exemple), les fait disparaître.

L'acide glutamique est métabolisé dans les cellules nerveuses. Il s'y combinerait à l'ammoniaque tissulaire libre dont la quantité diminue. Pour d'autres auteurs, l'action de l'acide glutamique ne serait pas d'ordre chimique.

L'acide glutamique est administré à la dose de 10 à 12 grammes par jour, en trois fois, jusqu'à ce que le PH urinaire ait atteint 5. On a enregistré quelques succès dans le traitement du Petit Mal par l'acide glutamique.

Le régime cétogène (1) s'inspire de la même découverte de l'influence nocive de l'alcalose sur les absences. Ce régime a été préconisé par Wilder en 1921, puis mis au point par McQuarrie.

Il consiste à atteindre progressivement la proportion de 3 à 1 entre les aliments cétogènes et les aliments anticétogènes.

Les dosages et l'expérience ont montré que sont cétogènes 90 % des graisses ingérées, 46 % des protéines, et que sont anticétogènes tous les hydrates de carbone, 58 % des protéines et 10 % des graisses.

En appliquant le régime cétogène, il faut assurer à l'enfant une valeur énergétique de 55 calories par kilogramme de poids corporel et une ration quotidienne de protéines nécessaire à la croissance, et que l'on abaisse graduellement de 1 gramme par kilogramme de poids à 0,6 par kilog de poids.

La présence d'acide diacétique dans l'urine est vérifiée quotidiennement.

Il faut maintenir le traitement pendant 6 mois à 1 an pour obtenir des résultats satisfaisants.

La statistique de Goldstein (1937) donne les chiffres suivants (2) :

31 % des malades traités n'ont pas eu de crises depuis plus d'un an;

43 % des malades traités ont été améliorés.

Parmi ceux qui ne présentent plus de crises :

18 % en sont exempts depuis 10 à 15 ans;

46 % en sont exempts depuis 5 à 10 ans.

---

(1) Pagniez. — *Epilepsie*. Masson 1929, p. 148

Penfield et Erickson. — *Epilepsy and cerebr. localisation*, p. 505.

Haddow, M. Keith. — *Observations ont the treatment of recuring convulsions Nervous Child*. Vol. 6, 1947.

(2) Penfield et Erickson. — *Epilepsy and cerebral localisation*.

La proportion de Grand Mal et de Petit Mal n'est pas spécifiée.

Le gros inconvénient de ce traitement c'est qu'il est très difficile à appliquer en pratique.

La carbonarcose (1) a pour but de pallier à cet inconvénient, tout en créant un certain degré d'acidose cérébrale : on fait faire au malade une trentaine d'inspirations de carbogène. Il se produit d'abord une secrétion abondante de sueur, les pupilles sont en mydriase. Puis le sujet entre dans la phase inconsciente, avec hypertonie des muscles fléchisseurs, puis des extenseurs, des tremblements; si l'on continue, une crise d'épilepsie généralisée caractéristique se produit, mais on arrête l'inhalation à la phase hypertonique, sans provoquer la crise.

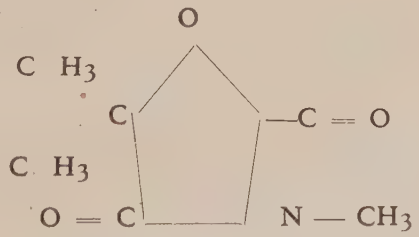
Ce traitement est à l'étude au laboratoire de pathologie de la Faculté de Médecine. Il a déjà donné de bons résultats, tant dans le Grand Mal que dans le Petit Mal.

B) *TRAITEMENT PAR LA TRIMETHADIONE.*

1) *Chimie et pharmacodynamie de la Triméthadione.*

La Triméthadione (2) est la dernière venue parmi les nombreux médicaments essayés dans le traitement de l'Epilepsie essentielle, tant sous sa forme de Grand Mal que de Petit Mal.

Au point de vue chimique, c'est un corps synthétique a formule cyclique : 3,5,5 Triméthyloxazolidine
2,4 Dione



Sa synthèse a été faite par Richards et Everett en 1944. Les recherches ont d'abord porté sur ses propriétés analgésiques. Par la suite, les expériences ont montré que ce corps possédait également des proprié-

(1) Dr. Rémond. — *Communication à la Société d'EEG* du 5-3-1948.

(2) W.-G. Lennox. — *The Tridione in the Treatment of Epilepsy.* JAMA vol. 134, n° 2 du 10 mai 1947.

Petit Mal epilepsies, their treatment with Tridione. JAMA vol. 129, n° 16.

R.-K. Richards. — *Tridione. A new experimental drug for treatment of convulsive and related disorders.* — Arch. Neur. Psych. vol. 55, février 1946, p. 164.

G.-M. Everett, R. Richards. — *Comparative anticonvulsive action of Tridione. Dilantin and Phénobarbital.* J. of Pharm. and Exper. Therap. vol. 81, 8 1944.

tés anticonvulsivantes chez l'animal. C'est ainsi que chez la souris et le chat il élève le seuil de sensibilité aux agents convulsivants tels que le métrazol, la picrotoxine, la thujone, etc., et le seul d'excitabilité électrique.

A dose forte, la Triméthadione produit un effet sédatif et un certain degré d'ataxie.

La dose toxique pour l'animal est de 2 gr. par kilogramme de poids corporel. Elle entraîne le sommeil, puis le coma avec dépression du centre respiratoire. En injection intraveineuse, à la dose de 50 mmg. par kilog de poids, il entraîne une chute de la tension artérielle.

La Triméthadione s'élimine par le rein et le foie. Les lésions de ces deux organes prolongent l'état d'hypnose. Chez l'homme, 3 % seulement d'une dose thérapeutique unique se retrouvent dans l'urine. Le reste est détruit ou éliminé par une autre voie.

La découverte des propriétés anticonvulsivantes de la Triméthadione chez l'animal, a conduit les expérimentateurs, puis les médecins, à essayer à traiter par la Triméthadione toute une série de maladies convulsives, dont évidemment, l'Epilepsie, sous sa forme de Grand Mal, puis sous ses autres formes : Epilepsie psychomotrice et Petit Mal ou Pyknoépilepsie.

Chose curieuse : les essais de traitement, qui dérivaient logiquement des expériences de laboratoire fructueuses, n'ont donné que peu de résultats positifs. Au contraire, l'extension, semble-t-il, empirique, de ces expériences, au traitement du Petit Mal, s'est avérée très intéressante. Nos observations ne sont pas encore assez longues ni nombreuses pour tirer des conclusions, mais celles des auteurs américains, qui portent maintenant sur des milliers de cas et sur une période de plus de 2 ans, sont pleines de promesses.

Nous ne connaissons pas encore en France l'action physiologique propre de la Triméthadione sur les centres nerveux ou sur les autres organes, son point d'attaque. Il semble qu'elle agisse comme les barbituriques, sur les zones sous-corticales du cerveau. Malgré notre ignorance, force nous est de constater que la Triméthadione paraît être le médicament spécifique du Petit Mal.

2) *Indications de la Triméthadione et résultats du traitement.*

a) Son indication majeure, et celle qui donne les résultats les plus satisfaisants d'après les auteurs américains (Lennox, Gibbs, Perlstein, et d'autres), c'est l'absence épileptique pure ou accompagnée de quelques mouvements cloniques des membres supérieurs, de la face et du cou.

Les autres formes du Petit Mal, les crises akinétiques, et les secousses myocloniques, ont également été soignée avec succès par

la Triméthadione. Voici les résultats donnés par Lennox sur 166 malades présentant une forme quelconque de Petit Mal :

51 malades, soit 31 %, ont été entièrement guéris;
54 malades, soit 32 %, ont été améliorés aux 3/4;
33 malades, soit 20 %, ont été améliorés légèrement;
soit un total de 83 % d'amélioration ou de guérison (1).

Les résultats sont à peu près égaux pour chaque type de Petit Mal, tels que l'a défini Lennox: absences pures, crises myocloniques, ou crises akinétiques.

b) L'absence épileptique, au lieu d'être isolée, peut accompagner le Grand Mal. Elle pose alors des problèmes thérapeutiques, parfois difficiles à résoudre. En effet, si la Triméthadione agit favorablement sur les absences, elle n'a que peu d'action sur les crises convulsives.

Dans ce cas, l'association de la Triméthadione aux sels du Diphénylhydantoïne, et surtout aux barbituriques, peut rendre de grands services.

Sur 16 malades de Lennox, 92 étaient atteints de Grand Mal et de Petit Mal. Sur ces 92 cas, la Triméthadione associée aux barbituriques a amélioré 75, c'est-à-dire 81 % des cas. Ce résultat est comparé à une autre série de 58 malades, dont 41 avec des crises de Grand Mal et de Petit Mal : la Triméthadione seule n'a donné de résultats satisfaisants que dans 14 % des cas, alors que la Triméthadione, associée aux barbituriques a donné des améliorations dans 59 % des mêmes cas.

Ces résultats demandent à être analysés avec soin. Il n'est pas douteux que, si on se base sur les statistiques, la Triméthadione apparaît comme le médicament spécifique du Petit Mal épileptique, se traduisant sur l'EEG par des pointes-ondes.

Dans le Petit Mal, associé au Grand Mal, deux ordres de faits sont à signaler :

1°) Lorsque la Triméthadione est employée en même temps que les barbituriques, le pourcentage d'amélioration est considérable : 81 % — ce qui ne nous étonne guère : il est logique de penser que la Triméthadione agit sur les absences, en même temps que le barbiturique agit sur les crises convulsives;

2°) Lorsque la Triméthadione est employée seule, elle agit favorablement sur le Petit Mal; mais les crises de Grand Mal ne sont améliorées que dans la proportion de 14 % — alors que

(1) J.A.M.A. Vol. 134, N° 2, 10 mai 1947.

cette proportion est de 36 % dans les cas de Grand Mal seul, traité par la Triméthadione.

Il semblerait que l'association de Grand Mal et du Petit Mal, soit une forme plus grave d'épilepsie, réagissant moins bien au traitement.

c) En dehors de l'absence épileptique, la Triméthadione a été essayée dans le traitement de l'Epilepsie psycho-motrice : sur 35 malades de Lennox, 16, soit 45 % ont été plus ou moins améliorés, mais 13 d'entre eux ont été traités par l'association Triméthadione-Diphénylhydantoïne ou barbituriques. Les résultats de de Jong (1) et de Perlstein sont à peu près identiques à ceux de Lennox.

Personnellement, nous avons essayé la Triméthadione dans le traitement de l'absence épileptique pure, des crises akinétiques, de l'absence associée aux crises de Grand Mal. Nos résultats immédiats concordent avec ceux de Lennox et d'autres auteurs américains.

Les effets thérapeutiques de la Triméthadione apparaissent après un temps de traitement variable. Quelquefois une semaine de traitement à la dose moyenne suffit à produire une amélioration notable; les absences diminuent de fréquence pour disparaître complètement au bout d'un mois, un mois et demi. C'est le cas de la majorité de nos observations personnelles. D'autres fois, la maladie est plus tenace; ce n'est qu'au bout de deux ou trois mois de doses fortes de Triméthadione qu'une amélioration est obtenue. En règle générale, les absences pures, avec un EEG caractéristique, cèdent plus facilement au traitement que les absences associées à une autre forme d'épilepsie, que se soit l'épilepsie akinétique, les secousses mycocloniques ou la crise de Grand Mal. Nos observations concordent, sur ce point, avec les stastiques dressées par Lennox.

L'EEG semble fournir ici un élément de pronostic : un tracé peu altéré généralement, avec des accidents paroxystiques, du type clinique ou infraclinique, soit spontané, soit provoqué par l'hyperpnée, est d'un meilleur pronostic qu'un tracé avec des altérations multiples, à forme de bradyrythmies disséminées, de pointes-ondes isolées.

L'EEG fournit également le test le plus sûr d'amélioration ou de guérison : en effet la Triméthadione agit non seulement sur l'aspect clinique de l'absence, mais sur son aspect électrique : la disparition des accidents cliniques est suivie par la disparition

(1) R. N. de Jonc. — *Effect of Tridione in the control of Psychomotor attacks*. J.A.M.A. vol. 130, n° 9.

des PO. Mais l'amélioration du tracé est en retard sur l'amélioration clinique. Evidemment, les absences cliniques sont les premières à disparaître, puis les absences infracliniques; enfin les accidents provoqués par l'hyperpnée. Les anomalies fondamentales du tracé et pointes-ondes isolées sont les plus tenaces.

La guérison peut être affirmée lorsque l'EEG est devenu normal. Sa stabilité est contrôlée périodiquement, tous les six mois. La réapparition des pointes-ondes dans un tracé devenu normal, bien avant la réapparition des absences cliniques, est une indication à reprendre le traitement par la Triméthadione.

Lorsque le traitement est interrompu avant la guérison constatée par l'EEG, des rechutes cliniques se produisent, mais après un intervalle de 2 à 3 mois seulement, et les absences semblent alors moins fréquentes qu'avant le traitement. Les difficultés que nous avons eues à nous procurer de la Triméthadione et le manque de médicament qui en est résulté ont favorisé nos observations sur ce point.

Peut-on parler de guérison définitive ou s'agit-il d'une simple rémission sous l'effet de la Triméthadione ? C'est une question à laquelle il semble prématuré de répondre dans l'état actuel de nos expériences. Cependant, Lennox enregistrait en mai 1947 des guérisons de 18 mois, sans aucun traitement. Notre expérience personnelle est encore récente, et nos cas trop peu nombreux pour qu'il nous soit permis de conclure. Mais, il n'est pas impossible que la Triméthadione bouleverse nos notions sur l'épilepsie essentielle, et l'absence en particulier.

3°) *Incidents et accidents des traitements par la Triméthadione.*

Ces incidents, plus ou moins graves, ont été étudiés par Lennox sur un très grand nombre de cas (plus de 10.000). Nous ne les avons pour ainsi dire pas observés chez nos malades, soit que le nombre en ait été trop restreint, soit que nous ayons employé des doses relativement faibles.

Sur 222 malades, de Lennox, 122 ont présenté des symptômes d'intoxications plus ou moins graves, imputables à la Triméthadione.

Parmi les incidents mineurs, et qui ne nécessitent pas l'arrêt du traitement Lennox signale :

— l'embarras gastrique ou un état nauséeux dans 28 cas;

— des troubles du caractère, de la céphalée, de la fatigue, de l'instabilité musculaire, de l'insomnie, de la nervosité ou de la somnolence, des vertiges, dans un total de 40 cas;

— des épistaxis, des douleurs oculaires ou de l'ambliopie dans 8 cas:

— des éternuements, du hoquet dans 2 cas.

Mais par opposition aux 9 malades qui ont présenté des troubles du caractère, Lennox en cite 20 dont le caractère a été amélioré. Et à l'encontre de 2 malades devenus apathiques, 15 enfants sont devenus plus vifs et éveillés.

Parmi les incidents un peu plus graves, nécessitant un arrêt temporaire du traitement, pour guérir spontanément et rapidement, Lennox signale :

a) *La photophobie* chez 31 % des malades; elle apparaît dans la première semaine du traitement et en nécessite quelquefois l'arrêt par son intensité; d'autres fois le traitement peut être continué, à condition que l'on fasse porter des lunettes noires; elle disparaît une ou deux semaines après l'arrêt de la Triméthadione.

Lennox l'a notée dans 23 % des cas chez les enfants de 0 à 10 ans.

34 % des cas chez les enfants de 10 à 20 ans.

24 % des cas chez les plus de 20 ans.

L'examen ophtalmologique de ces malades s'est montré entièrement négatif.

L'administration de vitamines A et D2 ne semble pas avoir amélioré la photophobie.

Nous avons observé un cas de troubles oculaires légers, qui nous a obligés à diminuer la dose de la Triméthadione sans cesser le traitement.

b) *Les éruptions cutanées* ont été observées dans 14 % des cas, surtout chez les jeunes enfants :

20 % des cas chez les moins de 10 ans;

12 % des cas chez les plus de 10 ans.

Ces éruptions d'aspect variable : acnéiforme, morbilliforme, ont nécessité l'arrêt provisoire du traitement et une reprise très progressive après guérison. Un seul cas a nécessité l'hospitalisation : il s'agissait d'un érythème polymorphe avec fièvre et leucopénie.

c) *Des modifications de la formule sanguine* ont été signalées dans quelques cas.

J. Davis a observé dans 6 % des 127 malades traités par la Triméthadione une diminution des polynucléaires à 1600; dans 25 % les eosinophiles ont augmenté de 6 à 25 %.

La formule sanguine est redevenue normale après l'arrêt du traitement, qui a pu être repris avec prudence.

Enfin deux cas d'anémie aplastique et d'agranulocytose ont

été décrits dernièrement (1). Ces deux cas ont montré une chute du nombre des globules rouges, avec baisse de la valeur globulaire, une chute du nombre des globules blancs, portant électivement sur les polynucléaires avec augmentation des lymphocytes, une baisse du nombre des plaquettes avec un allongement notable du temps de saignement, sans modification du temps de coagulation. Cliniquement les malades ont présenté un syndrome hémorragique intense, qui n'a cédé à aucun traitement : transfusions, injections d'acides nucléiques et acide folique, administration d'acide ascorbique. Il s'est terminé par la mort.

Dans nos observations personnelles, nous avons trouvé un cas de baisse de globules blancs de 11.400 à 7.000 en l'espace d'un mois; la diminution a porté sur les polynucléaires qui sont tombés de 23 % à 15 %. Les plaquettes ont également diminué de 190.000 à 100.000. Le temps de saignement est resté normal (2 à 3 minutes) et les modifications sanguines n'ont eu aucune manifestation clinique. Nous avons cessé le traitement et un mois plus tard la formule sanguine est redevenue normale avec 3.950.000 globules rouges, 5.400 globules blancs, dont 48 % de polynucléaires, et 340.000 plaquettes.

Dans un autre cas, aucune modification de la formule sanguine n'a été observée au cours d'une première période de traitement. Après une interruption de trois mois, le traitement a été repris, et après un mois la formule sanguine était la suivante : 3.290.000 globules rouges avec anisocytose, 32.000 globules blancs dont 16 % de polynucléaires et 70 % de lymphocytes et 140.000 plaquettes. Le temps de saignement était de 5 minutes, le temps de coagulation de 9 minutes. Le traitement a été interrompu.

En dehors de deux cas de mort par agranulocytose, Lennox signale deux morts en état de Grand Mal — l'un des enfants morts présentait des états de mal avant l'institution du traitement par la Triméthadione — l'autre traité par le Dihydan pour des crises psychomotrices, n'avait jamais eu de convulsions; à la suite de la substitution brutale de la Triméthadione au Dihydan, il a présenté un état de mal fatal.

(1) F. F. Harrisson, R.-D. Johnson, D. Ayers. — *Fatal aplastic anemia folloving use of Tridione and Hydantoïn.* — J.A.M.A. vol. 132, n° 1, 7 sept. 1946.

R.-P. Mackay, W.-K. Gottstein. — *Aplastic anemia and agranulocytosis following Tridione*, J.A.M.A. vol. 132, n° 1, 7-9-1946.

4°) *Contre-indications et précautions à prendre au cours du traitement par la Triméthadione.*

Bien que l'on ne connaisse pas encore l'action intime de la Triméthadione, l'observation clinique des malades traités a permis de fixer certaines règles thérapeutiques.

a) Les troubles visuels, bien que l'on ne leur ait pas trouvé de substratum anatomique, conseillent la prudence dans l'emploi de la Triméthadione, en cas de lésions du nerf optique, ou en cas d'un traitement concomittant susceptible de léser ce nerf.

b) Les troubles anaphylactiques tels que les éruptions la font contre-indiquer en cas de lésions hépato-rénales; c'est une contre-indication rare chez les enfants, nous ne l'avons jamais trouvée. Elle peut se présenter chez les adultes.

c) Enfin les troubles de la crase sanguine constituent une contre-indication formelle à l'emploi de la Triméthadione.

Le petit nombre d'incidents ou d'accidents cités par Lennox, en regard du grand nombre de malades traités, ne doit certainement pas nous arrêter dans l'emploi de la Triméthadione. Cependant certaines règles sont à observer.

La règle essentielle est l'examen de la formule sanguine toutes les 4 ou 6 semaines, de façon à être prêt à interrompre le traitement dès qu'un changement appréciable se manifeste.

Chez tous nos malades, la formule sanguine est examinée régulièrement; tous les mois, et même deux fois au cours du premier mois de traitement.

En outre, une surveillance médicale attentive est nécessaire au cours du traitement. Il faut apprendre aux parents à signaler au médecin le moindre trouble dans le comportement de l'enfant, même s'il leur paraît sans importance. Notre ignorance à l'égard de l'action de la Triméthadione est trop grande encore, pour que nous puissions nous permettre un relâchement de vigilance.

Lorsque la Triméthadione est substituée à d'autres médicaments antiépileptiques, il est prudent d'interrompre leur usage graduellement, en diminuant peu à peu les doses et en augmentant celle de la Triméthadione parallèlement.

5°) *Posologie.*

La Triméthadione se prescrit en capsules de 0,30 grammes aux repas dans un peu d'eau. Les doses sont variables suivant l'âge, les doses moyennes s'étagent par jour entre 0,3 gramme pour les nourissons, 0,6 gramme pour les enfants de 2 à 4 ans, et 0,9 gramme pour les enfants au-dessus de 5 ans — la dose moyenne d'adulte est de 0,9 à 1,2 gramme par jour.

En fait, nous avons rarement dépassé la dose de 0,9 par jour.

Ces doses peuvent être augmentées dans une large mesure : un malade de Gibbs recevait jusqu'à 4.5 par jour pendant une longue période. Si après un mois de traitement à la dose moyenne il n'y a pas d'amélioration on augmente la dose journalière de 0.3 gr. par période d'un mois, jusqu'à ce que l'on obtienne une amélioration, ou bien jusqu'à ce que les signes d'intoxication apparaissent. Lorsqu'une dose double de la dose initiale est atteinte, on s'arrête dans la progression, quels que soient les résultats.

Si les crises ont disparu, depuis 3 mois, et si l'EEG ne montre plus de pointes-ondes, on peut diminuer la dose quotidienne de Triméthadione de 0,3 g. tous les 2 mois, jusqu'à sa suppression complète, ou jusqu'à la réapparition des signes électriques ou cliniques.

Nous reproduisons ici un tableau comparatif des différents médicaments du Petit Mal dressé par Lennox. Il permet de se rendre compte d'après les statistiques, de la supériorité de la Triméthadione sur les autres traitements employés jusqu'ici.

Tableau comparatif des différents traitements du Petit Mal
(Lennox, J.A.M.A. 134, n° 2, 10 mai 1947)

	Nombre de Malades	Empirés	Stationnaires	Un peu améliorés	Très améliorés	Guéris	Total d'améliorés
Caféine	17		59 %	35 %	6 %		41 %
Ac. glutanique .	18	11 %	67	22			22
Diphényl - hyd. de Na		13	69	13	5		18
Mebaral	19	5	79	16			16
Phénobarbital .	93	4	83	11	2		13
Triméthadione	116	4	13	20	32	31	83 %

Cinquième Partie

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Ces observations ont été faites, en partie à l'Hôpital des Enfants Malades dans les services du Docteur M. KAPLAN (consultation externe) et du Professeur R. DEBRÉ (un cas) et en partie parmi les malades envoyés pour un examen EEG au Dr. A. LERIQUE.

Elles portent sur 19 enfants de 1 à 16 ans, dont 11 sont atteints d'absences pures, quatre épilepsie akinétique, trois du Petit Mal associé au Grand Mal, apparu soit avant, soit pendant le traitement de Triméthadione et un de Grand Mal avec une aura à type de Petit Mal.

Deux enfants n'ont jamais eu d'autres traitements que la Triméthadione. Les 17 autres avaient été traités sans succès par les médicaments anti-épileptiques habituels.

I. — *Jérôme D..., né le 25 juillet 1944, 3 ans 1/2.*

Depuis mai 1946, a des absences irrégulières, 15 jours par mois avec chute de la tête et quelques mouvements des membres supérieurs.

— Antécédents personnels : normaux.

— Antécédents familiaux : le père avait fait des convulsions d'hyperpyrexie jusqu'à l'âge de 7 ans.

— L'EEG fait le 5-5-47 ne montre pas d'anomalies.

— Il reçoit à partir du 2-10-47 : 3 capsules par jour pendant 15 jours; puis 2 capsules par jour pendant 50 jours (jusqu'au 7-1-48).

— Les absences cessent aussitôt après le traitement, mais le 7-1-48, elles réapparaissent à nouveau, plus fortes et plus nombreuses. La dose de Triméthadione est augmentée à 3 capsules par jour. Les absences disparaissent.

— L'EEG faits au cours du traitement sont normaux.
— La numération et la formule sanguine sont normales.

II. — *Janine P.., 15 ans.*

Depuis l'âge de 6 ans, absences typiques, de 60 à 80 par jour. Actuellement 10 absences par jour.
— Pas d'antécédents pathologiques.
— Traitements antérieurs : Le Gardénal augmentait le nombre des absences, l'Alepsal 0,20, et la Phénédrine 0,02 n'ont pas eu d'effet. L'encéphalographie gazeuse pratiquée en 1947 n'a pas amené de changement.
— l'EEG fait le 2-10-47 montre des pointes-ondes ininterrompues sans absences cliniques.
— Elle reçoit de la triméthadione du 29-10-47 au 29-11-47.
— Les absences ne se produisent plus.
— Un nouvel EEG fait le 20-11-47 est très amélioré, presque normal en dehors de l'hyperpnée.

III. — *Pierre A., 12 ans.*

Depuis l'âge de 8 ans, absences typiques fréquentes, surtout matinales, 20 à 30 par jour.
— Antécédents personnels : normaux.
— Antécédents familiaux : une tante épileptiquee démente.
— Traitement antérieur : a eu sans résultat du gardénal pendant 5 mois, aparoxal 0,10 et dihydan 0,10 pendant 2 mois.
— Examens pratiqués :
radiographie du crâne
fond d'œil et champ visuel } normaux
virage de cutiréaction en 1946.
— EEG faits au cours du traitement montrent :
des PO en bouffées, une absence clinique, tracé altéré en dehors des accidents paroxystiques.
— Le traitement de Triméthadione est commencé le 3-10-47.
3 capsules par jour pendant 14 jours.
2 capsules par jour pendant 14 jours.
1 capsule par jour pendant 8 jours.
— Les absences disparaissent après trois semaines de traitement.
— Un nouvel EEG fait le 31-10-47 est très amélioré, il n'y a plus d'ondes de 3H ni de PO en dehors de l'hyperpnée; on ne note pas d'absences.
— La numération et la formule sanguine restent normales.

— Le traitement est interrompu par manque de Triméthadione, mais les absences rares (une par jour) ne réapparaissent que deux mois plus tard.
— Le traitement est repris le 5-3-48 à 3 capsules par jour pendant trois semaines, puis 2 capsules par jour.
Les absences ont disparu de nouveau après une semaine de traitement.
L'EEG fait le 15-4-48 montre un tracé presque normal en dehors de l'hyperpnée, qui provoque une absence.
La numération reste normale.

IV. — *Bernard L...*, 5 *ans* 1/2.

Depuis l'âge de deux ans absences typiques - 5 à 6 par jour.
— Antécédents personnels : normaux.
— Antécédents familiaux : une tante épileptique démente.
— Traitements antérieurs : Gardénal 0,08 puis 0,10, Solantyl, Kaneuron, Dihydan 0,20 puis 0,30 ont donné des rémissions très passagères, mais en définitive les absences deviennent plus fréquentes.
— Examens pratiqués : Radiographie du crâne : normal.
Fond de l'œil et champ visuel normaux.
Réaction de Bordet-Wassermann dans le sang : négative.
Examen du liquide céphalo-rachidien : normal.
— L'EEG faite le 5-10-45, montre un « état de Petit Mal », les 10-3-47, 11-9-47, 18-12-47, l'EEG est légèrement amélioré, mais encore très altéré, et typique du Petit Mal.
— La numération faite le 31-10-48 est normale.
— La Triméthadione est commencée le 30-1-48 - 3 capsules par jour pendant 15 jours, puis deux capsules par jour.
Les absences disparaissent 10 jours après le début du traitement.
— L'EEG fait le 26-3-48, montre quelques PO isolées, les ondes de 3H apparaissent à l'hyperpnée, mais pas d'absences ni clinique, ni infraclinique, le tracé est encore légèrement altéré, mais on note une grande amélioration.
— La numération reste normale.

V. — *Nicole G...*, 8 *ans*.

Depuis l'âge de 6 ans, absences typiques, nombreuses.
— Antécédents personnels : normaux, otite chronique droite.
— Antécédents familiaux : une tante décédée à 15 ans de méningite (sans que l'on puisse préciser la nature).

— Traitements antérieurs : Gardénal, Aparoxal 0,10 et Dihydan ont fait augmenter le nombre des absences.
— L'EEG fait le 7-7-47 et le 6-10-47 sont typiques du Petit Mal, avec de longues absences provoquées par l'hyperpnée.
— Le traitement de Triméthadione est commencé le 6-10-47.
3 capsules par jour pendant 6 semaines.
2 capsules par jour pendant 7 semaines.
puis de nouveau 3 capsules par jour.
Les absences cessent avec la dose de 3 capsules, mais réapparaissent en petit nombre avec deux capsules, pour disparaître de nouveau dès que la dose est augmentée.
— L'EEG fait le 15-1-48 est encore altéré, mais on ne note pas d'absences.
La numération et la formule sanguine sont normales.

VI. — *Monique P..., 7 ans.*

Depuis l'âge de 5 ans, absences typiques de plus en plus fréquentes :
— Antécédents personnels : normaux.
— Antécédents familiaux : père éthylique; aliéné (?), grand-père maternel paludéen.
— Traitements antérieurs : Gardénal sans effet, Kanenron
— Examens pratiqués :
Radiographie du crâne, fond de l'œil et champ visuel } normaux
— L'EEG du 18-8-47 est très altéré, avec PO et ondes de 3H ininterrompues, on note une absence clinique.
— Le traitement de la Triméthadione est commencé le 8-9-47.
3 capsules par jour pendant 6 semaines.
Les absences disparaissent après six jours de traitement.
— L'EEG du 22-11-47 montre un rythme de base plus abondant que dans les tracés précédents, mais de nombreuses ondes de 4H et des PO pendant l'hyperpnée, on ne note pas d'absence. Amélioration nette.
La numération globulaire et la formule sanguine sont normales.
Le traitement est interrompu par manque de Triméthadione et repris le 20-2-48 jusqu'au 5-3-48 où on redonne 3 capsules par jour pendant 15 jours.
— L'EEG fait le 11-3-48 montre encore des ondes de 3H pas d'absences à l'hyperpnée.
— La numération et la formule sanguine faites le 9-3-48

montre une légère diminution du nombre de globules rouges (3.290.000 au lieu de 4.750.000) avec anisocytose, une augmentation du nombre de globules blancs (32.000 au lieu de 8.000) avec 16 % de polynucléaires (au lieu de 43 %) et 70 % de lymphocytes (au lieu de 30 %). Le nombre de plaquettes est de 140.000. Le temps de saignement légèrement allongé (5 minutes au lieu de 3).

Le traitement est arrêté.

VII. — *Yvette G...*, 9 *ans* 1/2.

Absences typiques depuis l'âge de 8 ans - 10 par jour environ :

— Antécédents personnels : normaux.

— Antécédents familiaux : père éthylique.

— Traitements antérieurs : Gardénal sans effet, Kaneuron 60 gouttes et Dihydan 0,20 : légère amélioration.

— Examens pratiqués :

radiographie du crâne
fond de l'œil et champ visuel } normaux

— L'EEG fait le 22-4-47 et le 2-10-47 montrent des ondes de 3H presque continues, plusieurs absences cliniques.

— Le traitement de Triméthadione est commencé le 7-10-47.

3 capsules par jour pendant 10 jours;
Interruption de 15 jours;
2 capsules par jour pendant 4 jours;
1 capsule par jour pendant 4 jours:
Interruption jusqu'au 6-2-48 où on redonne 3 capsules par jour.

Les absences ont cessé après quelques jours de traitement à la dose de 3 capsules, n'ont pas réapparu pendant 10 jours malgré l'arrêt prématuré du traitement, puis ont atteint leur chiffre habituel de 10 par jour. A la deuxième reprise, du traitement, elles ont cessé après un mois et demi de traitement.

— L'EEG fait le 30-10-47 et le 25-3-48 montre un peu d'amélioration, on note des absences cliniques pendant l'hyperpnée.

— La numération et la formule sanguine sont normales.

VIII. — *Monique R..*, 13 *ans* 1/2.

Depuis l'âge de 11 ans, absences typiques très nombreuses.

— Pas d'antécédents pathologiques.
— Traitements antérieurs : Gardénal, Solantyl, sans effet.
— L'EEG fait le 20-12-45 est typique du Petit Mal.
— Le traitement de Triméthadione est commencé le 13-3-48.
3 capsules par jour, puis 2 pour troubles oculaires.
Le 24-4-48, le nombre d'absences n'est plus que de 2 à 3 par jour, l'amélioration est considérable.
La numération et la formule sanguine sont normales.

IX. — *Christine F..., 10 ans.*

Depuis l'âge de 8 ans, absences peu nombreuses, typiques.
— Antécédents personnels : normaux.
— Antécédents familiaux : Grand'Tante épileptique.
— Traitements antérieurs : Gardénal 0,05 et Dihydan 0,10 sans effet.
— L'EEG fait le 3-3-47 montre des absences infracliniques.
— Le traitement de Triméthadione est commencé le 29-12-47.
3 capsules par jour pendant un mois;
interruption pendant 15 jours;
puis 3 capsules par jour pendant deux mois.
Les absences ont cessé.
La numération et la formule sanguine sont normales.

X. — *Georges S..., 12 ans.*

Absences typiques très nombreuses.
— Antécédents personnels : inconnus.
— Antécédents familiaux : Père alcoolique décédé; Mère décédée de tuberculose; Une sœur décédée de méningite tuberculeuse.
— L'enfant a eu de l'énurésie jusqu'à 10-11 ans.
— Traitements antérieurs : Gardénal 0,10 et Dihydan 0,10 ou 0,20 augmente le nombre des absences et altère le caractère.
— L'EEG fait le 14-1-47 et le 11-9-47 montre peu d'altérations en dehors des accidents paroxystiques, absences cliniques ou infra-cliniques après l'hyperpnée.
— Le traitement de Triméthadione est commencé le 10-9-47.
3 capsules par jour pendant 5 semaines;
4 capsules par jour pendant 8 jours.
Après 10 jours de traitement, les absences diminuent, mais après 3 semaines, leur fréquence augmente de nouveau. La dose de Triméthadione est augmentée et les absences diminuent beaucoup de fréquence.

— L'EEG fait le 24-10-47 ne montre pas de changement par rapport au tracé précédent.
— La numération et la formule sanguine sont normales.
Après une interruption de traitement, les absences réapparaissent au bout d'un mois aussi nombreuses qu'avant le traitement.
La Triméthadione est reprise le 28-2-48.
— L'EEG fait à cette date est plus altéré que les précédents.

XI. — *Hervé j..., 6 ans.*

Depuis sa naissance, absences typique très nombreuses, de 20 à 50 par jour, provoquées au début par la lumière vive.
— Antécédents personnels : accouchement au protoxyde d'azote, cyanose à la naissance, mais pas de réanimation.
— Antécédents familiaux : normaux.
— Traitements antérieurs : bromure, Gardénal, 0,075, Dihydan 0,15 sans effet.
— L'EEG fait le 26-11-47, montre un tracé peu altéré en dehors de l'hyperpnée qui provoque deux absences cliniques courtes et l'apparition de PO typiques.
— Le traitement de Triméthadione est commencé en février 1948 :
3 capsules par jour pendant un mois.
Après un mois, les absences ont encore augmenté de fréquence.
— L'EEG fait le 6-3-48 ne montre pas de PO ni d'ondes lentes, pas d'absences.
La numération et la formule sanguine sont normales.
La dose de Triméthadione est augmentée à 4 puis 5 capsules par jour.

XII. — *Armande R..., 8 ans.*

Depuis l'âge de 6 ans, absences typiques et crises akinétiques — plusieurs par jour.
— Antécédents personnels : naissance normale. Retard psycho-moteur, instabilité de caractère.
— Antécédents familiaux : La mère a eu une syphilis acquise de son mari, traitée au 5e et 9e mois de la grossesse, et pendant la grossesse précédente.
— Traitements antérieurs : Dihydan 0,20 g. donne une légère amélioration.
— L'EEG fait le 27-11-46 et le 29-10-47 montrent un

tracé typique du Petit Mal : des PO, des ondes de 2 et 3 H des absences cliniques et infracliniques.

— Le traitement de Triméthadione est commencé le 29-10-47.

3 capsules par jour en deux séries de 10 jours, interrompues par 20 jours sans traitement.

L'effet est immédiat, et très net, les absences ont disparu, le caractère s'est amélioré.

— L'EEG du 20-12-47 est presque normal, il ne montre pas de PO, ni d'absences.

XIII. — *Serge P...*, 5 *ans.*

Depuis l'âge de 2 ans 1/2, absences typiques de plus en plus nombreuses : 20 à 30 par jour, et des crises akinétiques une fois par semaine environ.

— Antécédents personnels : normaux, est très nerveux.

— Antécédents familiaux : Grand'mère maternelle aliénée internée.

— Traitements antérieurs : Gardénal 0,10 et Solantyl 0,10, 1 Gardénal sodique le soir, sans effet.

— L'EEG fait le 20-5-47, montre des ondes de 3 H, l'hyperpnée provoque deux absences longues.

— Le traitement de Triméthadione est commencé en juin 1947.

3 capsules par jour pendant deux mois.

L'effet est immédiat, les absences et les crises akinétiques disparaissent presque complètement.

La Triméthadione est arrêtée au mois d'août, après un épisode méningé, en septembre, les absences recommencent 60 à 70 par jour.

Le traitement prescrit : Alepsal 0,4 et Solantyl 0,20 est sans effet.

— L'EEG fait le 16-10-47 après interruption de Triméthadione de deux mois, à le même aspect que le précédent.

La Triméthadione est reprise : 3 capsules par jour pendant 3 mois.

Les absences ont presque complètement disparu.

XIV. — *Daniel P...*, 18 *mois.*

Depuis l'âge de 4 mois, crises akinétiques par bouffées de 4-5 crises pendant 2 ou 3 jours, avec des rémissions d'une semaine à 2 mois, survenues après une otite.

— Antécédents personnels : Accouchement long et difficile, est ranimé après une heure, léger retard psychomoteur — à 14 mois ne marche pas, ne parle pas.

— Antécédents familiaux : normaux.

— Traitements antérieurs : Gardénal 0,09, puis 0,10, 0,15 sans effet.

— Examens pratiqués : Radiographie du crâne : aspect normal, petites calcifications suprasellaires ? — Léger strabisme interne de l'œil droit congénital. — Examen du liquide céphalorachidien : normal. — Réaction de Bordet-Wassermann dans le sang : négative.

— La numération et la formule sanguine faites le 30-1-48 montrent :
Globules rouges : 4.350.000.
Globules blancs : 11.400 avec 23 % polynucléaires neutrophiles; 62 % lymphocytes; 1 plasmocyte.
Plaquettes : 190.000.
Temps de saignement : 2 minutes.
Temps de coagulation : 7 minutes.

— L'EEG du 15-11-47 montre un tracé typique de Petit Mal avec PO et ondes de 3 H an salves.

Le traitement de Triméthadione est commencé le 6-2-48.
1 capsule par jour pendant 8 jours.
2 capsules par jour pendant 4 semaines.
Après 3 semaines de traitement, les crises akinétiques disparaissent, et les absences également, après un mois.

— La numération faite le 27-2-48 montre :
Globules rouges : 3.550.000.
Globules blancs : 7.000 avec polynucléaires neutrophiles : 15 %; Lymphocytes: 65 %.
Plaquettes : 100.000.
Temps de saignement : 3 minutes.
Temps de coagulation : 5 minutes.
Le traitement est interrompu.

— L'EEG du 15-4-48 est normal.

— La numération du 6-4-48 est normale de nouveau.

XV. — *Michel C...*, 10 ans.

Depuis l'âge de 7 ans, crises akinétiques avec aura épigastrique et absences avec flexions du tronc, une fois par semaine.

— Antécédents personnels : normaux.

— Antécédents familiaux : inconnus.

— Pas de traitement antérieur.

— Examens pratiqués :
Radiographie du crâne, Fond de l'œil } normaux.
Glycémie ..... 0,82 %o

— L'EEG fait le 25-9-47 montre des pointes-ondes isolées et en bouffées, des ondes lentes de 4.5. H, les accidents sont exagérées par l'hyperpnée.

— Le traitement de Triméthadione est commencé le 4-3-48. 3 capsules par jour pendant 15 jours.
Ce traitement (trop court) ne donne pas d'amélioration et l'enfant est mis à 3 comprimés d'Alepsal.
La numération et la formule sanguine sont normales.

XVII. — *Gilberte H...*, 16 *ans.*

Absences typiques et crises convulsives apparues après les premières règles, en septembre 1946.

— Pas d'antécédents pathologiques.

— Traitements antérieurs : Gardénal 0,06, 0,10, 0,15 et Dihydan 0,10, les crises convulsives disparaissent, mais les absences continuent surtout en périodes menstruelles.

— Examens pratiqués :
Radiographie du crâne, Fond de l'œil } normaux.

— L'EEG fait le 21-9-46 est légèrement altéré, avec quelques ondes lentes, mais pas d'absences après l'hyperpnée.

— Les EEG suivants, le 24-7-47, 4-12-47, 4-4-48, sont très altérés avec des absences cliniques et infra cliniques après l'hyperpnée.
Le traitement au Triméthadione est commencé le 4-3-48. 3 capsules par jour pendant 7 semaines, puis 2 capsules par jour.
Les absences ont disparu après 3 semaines de traitement.

— L'EEG fait le 22-4-48 montre quelques PO isolées, atypiques, pas d'absence après l'hyperpnée — amélioration nette.

— La numération est la formule sanguine sont normales.

XVIII. — *Jean L...*, 13 *ans* 1/2.

Absences typiques très nombreuses (50 et plus par jour) depuis l'âge de 5 ans.

— Antécédents personnels : normaux.

— Antécédents familiaux : une tante épileptique.

— Traitement antérieurs : Ruthonal, Alepsal, Aparoxal. Gardénal 0,13 toutes les heures.

A encore 10 absences par jour.

— L'EEG fait le 5-11-47 est très altéré avec des PO et ondes lentes. Pas d'absences.

— Le traitement de Triméthadione est commencé le 5-11-47.
3 capsules par jour pendant 10 jours.
Pendant cette période, l'enfant fait 2 crises convulsives et la dose de Triméthadione est diminuée à :
2 capsules par jour pendant 15 jours;
puis 1 capsule par jour pendant 8 jours avec 0,05 de Gardénal;
puis 2 capsules par jour pendant 5 semaines.
Les absences ont cessé après 18 jours de traitement, mais l'enfant refait 3 crises convulsives.

— L'EEG fait le 16-2-47 montre des ondes lentes isolées, pas de PO, pas d'absences.
On arrête le traitement de Triméthadione, mais après une semaine d'interruption les absences reprennent, très nombreuses (100 par jour).
La Triméthadione est reprise: 3 capsules par jour avec 0,10 d'Alepsal. Après 3 semaines, les absences ont presque disparu. On ne note plus de crises convulsives.

XIX. — *Jeanne M..., 16 ans.*

Depuis l'âge de 8 ans, absences de plus en plus nombreuses

— Pas d'antécédents pathologiques connus.

— Traitements antérieurs : Dihydan 0.10, 0,20 - Aparoxal 0,10 et Gardénal sans effet.

— L'EEG du 15-8-47 et du 20-11-47 montrent des absences spontanées, mais peu d'altérations en dehors des paroxysmes.

— Le traitement de Triméthadione est commencé le 8-2-48.
Tout autre traitement était arrêté depuis une semaine avant et l'enfant fait une crise convulsive avant de prendre la Triméthadione. On lui prescrit :
3 capsules de Triméthadione par jour pendant 10 semaines et 0,10 d'Aparoxal.

Les absences ont disparu après un mois de traitement au Triméthadione, mais le malade a fait encore trois crises convulsives.

— L'EEG fait le 18-3-48 montre quelques ondes lentes isolées, pas d'absences, il est presque normal.
On supprime la Triméthadione, quelques jours après sur-

vient une crise convulsive, et les absences recommencent.

La Triméthadione est prescrite de nouveau à 3 capsules par jour, avec de l'Aparoxal à 0,10.

La numération et la formule sanguine sont restées normales.

XX. — *Louisette A..., 15 ans 1/2.*

En septembre 1946, début de crises du Grand Mal typiques, avec aura à type d'absence. Les crises surviennent surtout en période de règles.

— Pas d'antécédents pathologiques.

— Traitements antérieurs : Gardénal jusqu'à 0,40 - Solantyl 0,20, Dihydan, Aparoxal, Bromure 2 g., Strychnine. - Sans effet d'abord, puis cessation de crises pendant six mois, mais nouvelle reprise en mai 1947. A partir du mois d'octobre elles deviennent plus fréquentes.

— Examens pratiqués :

Radiographie du crâne
Fond de l'œil

Champ visuel : très légèrement rétréci à gauche (sans signification pathologique).

Réaction de Bordet-Wassermann; négative dans le sang.

Encéphalographie gazeuse.

Ventricules normaux.

— L'EEG fait le 14-1-48 montre un rythme de base labile. des bouffées, des PO faisant penser à un tracé de Petit Mal, surtout amples en frontales, pas d'absence.

— Le traitement est commencé avec la Triméthadione le 30-1-48.

1 capsule par jour avec Gardénal 0,15 pendant 15 jours.

2 capsules par jour avec Gardénal 0,20 pendant 15 jours;

3 capsules par jour pendant une semaine;

4 capsules par jour pendant 12 jours;

5 capsules par jour pendant 26 jours.

Ce traitement ne produit pas d'amélioration.

— Cependant l'EEG fait le 12-3-48 est moins altéré que le précédent.

La numération et la formule sanguine sont restées normales.

CONCLUSIONS

Chez 19 enfants (dont 9 garçons et 10 filles) traités par la Triméthadione pour le Petit Mal seul, associé au Grand Mal ou le Grand Mal seul, la durée du traitement a varié entre 15 et 163 jours, (pour la période des observations), avec une moyenne de 70 jours de traitement par enfant. La durée du traitement rencontrée le plus fréquemment est de 90-86 jours (4 cas) et 70-60 jours (4 cas).

Dans tous les cas, les traitements antérieurs sont restés sans effet ou n'ont donné que des améliorations passagères et peu nettes.

1°) Les résultats étaient obtenus après une durée de traitement variable entre quelques jours (4-5) et 40 jours, et après une durée moyenne de 13,4 jours.
L'effet de la Triméthadione est donc rapide.

2°) Nous avons obtenu :
— une diminution notable du nombre des crises dans 4 cas, soit 20 %;
— une disparition temporaire mais complète des crises, pendant la durée du traitement dans 12 cas, soit 60 %;
— un échec de traitement dans 3 cas ou 15 %.
dans l'un des cas, les crises ont augmenté de fréquence.
dans un cas le traitement n'a duré que quinze jours.
dans un cas, enfin, il s'agissait de Grand Mal.

3°) Les effets du traitement sur l'EEG (fait dans 16 cas) ont été les suivants :
— amélioration nette dans 7 cas, soit 44 %;
— amélioration légère dans 5 cas, soit 31 %;
— pas de modification dans 4 cas, soit 25 %.
L'influence du traitement sur l'EEG est donc *moins nette ou moins rapide que sur les manifestations cliniques.*

4°) Nos observations ne nous permettent pas de dire quel est le type du Petit Mal qui réagit le mieux au traitement. En effet :
— Les disparitions et les diminutions des crises sont relativement aussi fréquentes dans les absences pures, les crises akinétiques et les absences associées au Grand Mal.
— Les échecs du traitement se répartissent de la façon suivante :
1 cas de Petit Mal pur;

1 cas d'épilepsie akinétique associée aux absences, mais après seulement 15 jours de traitement;
1 cas de Grand Mal.

— Les effets sur l'EEG sont équivalents dans les trois groupes.

5°) Nous avons observé un certain nombre d'incidents au cours du traitement :

— dans 1 cas, des troubles oculaires légers, nous ayant obligés à diminuer la dose de triméthadione;

— dans 2 cas, un léger allongement du temps de saignement;

— dans 2 cas, des modifications de la formule sanguine dans le sens de la neutropénie — l'un des cas a coïncidé avec l'arrêt du traitement; dans le 2me cas, nous avons arrêté le traitement au vu de la formule sanguine.

Les deux formules sont redevenues normales en peu de jours :

— dans un cas, apparition de crises de Grand Mal au cours du traitement. Ces crises ont disparu après adjonction d'Alepsal;

— dans un cas, évolution d'un Grand Mal apparu pour la première fois quelques jours avant l'institution du traitement.

6°) Après l'arrêt du traitement par la Triméthadione, nous avons constaté les résultats suivants :

— pas de reprise des crises dans 1 cas;

— reprise des absences dans 9 cas, après un temps d'arrêt variable entre 2 ou 3 jours et 2 mois, en moyenne après 21 jours;

— dans 2 cas, les absences ont réapparu après la diminution de la dose, de 3 à 2 capsules par jour, pour disparaître dès que la dose de Triméthadione était ramenée à 3 capsules.

— dans 7 cas, les absences étaient moins fréquentes après le traitement par la Triméthadione interrompu qu'avant ce traitement;

— dans 1 cas, au contraire, elles sont devenues plus fréquentes.

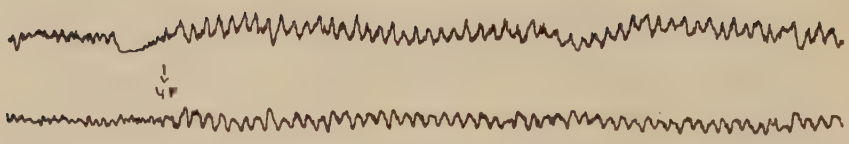
Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la durée du traitement, l'amélioration clinique, l'amélioration de l'EEG et la longueur de la période sans crise, après l'interruption du traitement.

Le tableau suivant montre la correspondance entre les effets sur l'EEG, les effets cliniques de la Triméthadione au cours du traitement, la longueur de la période sans crise. Le signe $^{+++}$ indique la disparition des crises, le signe $^{++}$, une amélioration notable.

Reprise après nombre de jours	Effets cliniques pendant le traitement	Effets sur l'EEG
3	++	0
8	PM +++ Apparition GM	+
8	PM +++ Apparition GM	++
10	+++	0
30	+++	+
30	++	0
30	±	0
60	+++	++
Après diminution de la dose	+++	±
Pas de reprise	+++	0

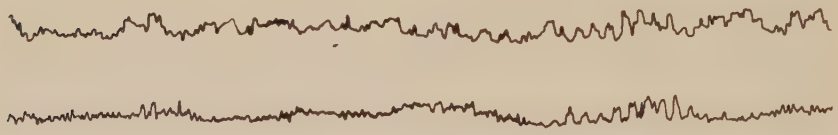
Il est à noter que l'EEG n'est devenu normal dans aucun cas, malgré la disparition complète des crises cliniques au cours du traitement. Nous avons franchi la première étape sur la voie de la guérison, mais nos durées de traitement ainsi que nos doses se sont montrées insuffisantes pour assurer une guérison stable, signée par la normalisation complète de l'EEG. Elles sont, en effet, inférieures à celles des auteurs américains.

Cependant la réussite clinique, inégalée jusqu'à maintenant avec les autres traitements du Petit Mal, nous encourage à continuer en France l'expérience des médecins américains, à perfectionner notre technique et peut-être à manier la Triméthadione avec un peu plus d'audace sous le contrôle incessant de la clinique et du laboratoire.

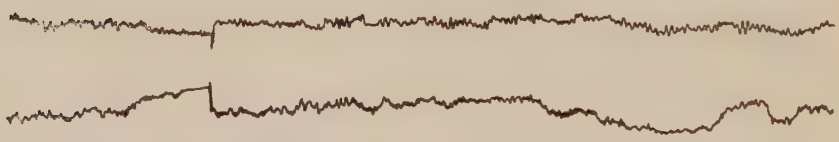


8. — Petit mal avant le traitement par le Triméthadione (Obs. N° 2) Ondes lentes continues en dehors des accidents paroxystiques.

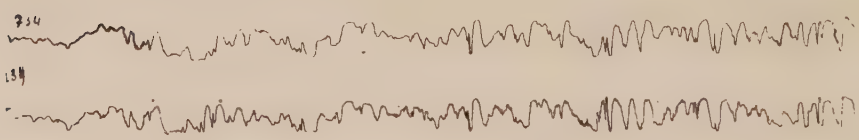
9. — Même sujet après un mois de traitement par le Triméthadione: tracé presque normal en dehors de l'hyperpnée.



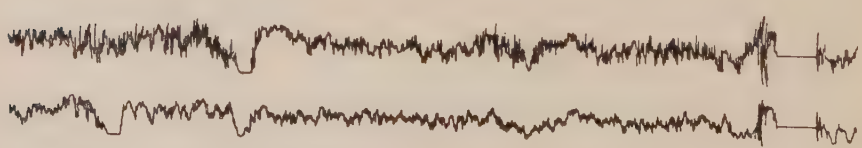
10. — Petit Mal, avant le traitement par le Triméthadione (Obs. N° 3) Bouffées d'ondes lentes en dehors des accidents paroxystiques.



11. — Même sujet après 2 mois de traitement par le Triméthadione: tracé normal en dehors des paroxysmes.



12. — Petit mal akinétique avant traitement.



N° 13. — Même sujet guéri après traitement.

TABLEAU RÉCAPITULATIF

Nom	Age	Type fréquences des crises	Traitements antérieurs — Effets	Durée trait. par Tridione	Dose par jour	Effets cliniques pendant traitement	Après nombre de jours	Effets sur EEG	Effets après interruption de Tridione
Jérome L. .	3 1/2	PM irrégulier	aucun	163	0,9 x 15 0,6 x 95 0,9 x 53	amélioration reprise des absences	quelques jours	presque normal Pas d'effet net	Reprise des crises dès interruption
Janine P ..	15	PM 20-30 par jour	Gardénal Alepsal 0,20 Phénédrine 0,02 Encép. gaz. = 0 = 0	30	0,9 x 30	Disparition des absences	8 jours	Amélioration nette	Reprise après un mois
Pierre A. ..	12	PM 20-30 par jour	Gardénal Aparoxal 0,10 Dihydan 0,20 = 0	36 + ... 21 +	0,9 x 14 0,6 x 14 0,3 x 8 ..... 0,9 x 21 0,6	Disparition des absences — —	21 jours ..... 7 jours	Amélioration très nette	Reprise après deux mois — peu nombreuses
Bernard L. .	5 1/2	PM 5-10 par jour	Gardénal 0,10 Solantyl Kaneuron Dihydan 0,20 = 0	90 +	0,9 x 15 0,6	Disparition des absences	10 jours	Amélioration très nette	
Nicole G. ..	8	PM	Gardénal Aparoxal 0,10 Dihydan 0,10 = augmentat.	143	0,9 x 46 0,6 x 52 0,9 x 45	Disparition Réapparition en petit nombre Disparition	quelques jours	encore altéré mais pas d'absences	Reprise avec diminution de la dose peu nombreuses

Nom	Age	Type fréquences des crises	Traitements antérieurs —— Effets	Durée trait par Tridione	Dose par jour	Effets cliniques pendant traitement	Après nombre de jours	Effets sur EEG	Effets après interruption de Tridione
Monique P. .	7	PM nombreuses	Gardénal Dihydan = 0	67	0,9 x 42 0,9 x 15	Disparition — mod. de la formule sanguine	6 jours	encore altéré amélioration	Pas de reprise des crises malgré interruption
Yvette G. ..	9 1/2	PM 10 par j. +	Gardénal Kaneuron 60 gr. Dihydan 0,20 Amélioration légère	10 + 8 +	0,9 x 10 0,6 x 4 0,3 x 44 0,9	Disparition des crises	quelques jours 40 jours	Pas d'amélioration	Reprises après 10 jours
Monique R. .	13 1/2	PM très fréquentes	Gardénal Solantyl = 0	42 +	0,9 x 15 0,6	amélioration très nette troubles oculaires	quelques jours		
Christine F. .	10	PM Peu nombreuses	Gardénal 0,05 Dihydan 0,10	90	0,9 x 30 0,9 x 60	Disparition des crises			
Georges S. .	12	PM Très nombreuses	Gardénal 0,10 Dihydan 0,10 — 0,20 augmentation des crises	40 +	0,9 x 32 1,2 x 8 0,9	amélioration et reprise amélioration nette immédiate	10 jours 21 jours 21 jours	Pas d'amélioration	Reprises après un mois
Hervé J. ...	6	PM 20-50 par jour	Bromure Gardénal 0,075 Dihydan 0,15	60 +	0,9 x 30 1,2 1,5	augmentation des crises		amélioratio n légère Tracé peu altéré	

Nom	Age	Type fréquences des crises	Traitements antérieurs — Effets	Durée trait par Tridione	Dose par jour	Effets cliniques pendant traitement	Après nombre de jours	Effets sur EEG	Effets après interruption de Tridione
Jean L.	13 1/2	CM + PM 50 absences par jour	Ruthonal Alepsal Aparoxal Gardénal 0,13 Très peu d'effets	68 +	0,9 x 10 0,6 x 8 + Gard 0,5 0,6 x 35 . . . . . . 0,9 + Alepsal 0,10	2 crises GM disparition des absences 3 crises GM disparition des crises totale	18 jours . . . . . . 21 jours	amélioration pas de PO	Reprise après 8 jours - 100 abs. par jour
Jeanne M. ..	15	GM + PM absences nombreuses	Dihydan 0,10 0,20 Aparoxal 0,10 Gardénal = 0	70 +	0,9 x 70 + aparox. 0,10	disparition des absences des absences 3 crises GM	30 jours	amélioration très nette	Reprises absences et crises de GM après 8 jours
Louisette A..	15 1/2	GM aura PM	Gardénal 0,40 Solantyl 0,20 Dihydan Aparoxal Bromure = 0	86	0,3 x 15 + gard. 0,6 x 12 + gard. 0.9 x 21 1,2 x 12 1,5 x 26	Pas d'amélioration		légère amélioration	

Nom	Age	Type fréquences des crises	Traitements antérieurs ——— Effets	Durée trait. par Tridione	Dose par jour	Effets cliniques pendant traitement	Après nombre de jours	Effets sur EEG	Effets après interruption de Tridione
Armande R.	16	Absences + des crises akinétiques nombreuses	Dihydan 0,20 Amélioration	20 +	0,9 x 10 0,9 x 10	Disparition des crises	quelques jours	Amélioration très nette	
Serge P. ...	10	Absences 30 par jour, crises akinétiques, 1 p. semaine	Gardénal 0,10 Solantyl 0,10 Gard. sodique = 0	150	0,9 x 60 0,9 x 90	Amélioration très nette	quelques jours	Pas d'amélioration (après arrêt de deux mois)	Reprise après un mois
Daniel P. ..	18 m.	Crises akinétiques irrégulières Absences	Gardénal 0,09 0,10 0,15 = 0	38	0,3 x 8 0,6 x 30	Disparition des crises mod. de la formule sanguine	21 jours cr, akin. 30 jours absences	Amélioration très nette	
Michel C. ..	5	Absences + crises akinétiques	aucun	15	0,9 x 15	Pas d'amélioration			
Gilberte H. .	8	GM + PM en période de règles	Gardénal 0,06 Dihydan 0,10 0,20 Disp. du GM. Aug. du PM.	50	0,9 x 12 0,6	Disparition des absences	21 jours	Amélioration nette	

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous avons essayé de réunir dans cette thèse les connaissances que nous possédons sur le Petit Mal, et les enrichir, bien modestement, de nos expériences personnelles, trop insuffisantes par leur nombre et leur durée.

En résumé, on peut tirer de l'étude de l'absence, les notions essentielles suivantes :

1°) L'absence représente la manifestation typique du Petit Mal dans le cadre de l'épilepsie cryptogétinique. Elle atteint essentiellement les enfants et se manifeste par une perte de conscience quelquefois isolée, d'autres fois accompagnée de chute par résolution brusque du tonus musculaire, ou de secousses myocloniques. Ces trois formes : l'absence pure, crise akinétique avec chute, secousses myocloniques, constituent la triade du Petit Mal caractérisé :

— Par un tracé électrique particulier;

— Par l'action thérapeutique de la Triméthadione commune aux différents éléments de la triade.

2°) L'étude de la physiopathologie de l'absence épileptique nous a montré qu'elle est dûe à une décharge, se produisant sur un terrain particulier très probablement héréditaire, qui crée un état de « facilitation » des centres nerveux.

Sur ce terrain, certains facteurs physico-chimiques, tels que les modifications de l'équilibre acido-basique, certaines excitations telles que l'éclairement intermittent des yeux, provoquent l'apparition de phénomènes paroxystiques, qui se traduisent par des modifications du tracé électroencéphalographique.

L'étude de l'EEG nous a montré :

— dans les cas les plus typiques, la présence de pointes-ondes (wave and spike) d'une fréquence de trois par seconde et d'une amplitude très supérieure à la normale;

— la possibilité d'accidents électriques légèrement atypiques, sous forme d'ondes amples à la fréquence de trois par seconde. Ces accidents coïncident avec les manifestations clini-

ques ou apparaissent comme des phénomènes infra cliniques.

L'origine du complexe pointe-onde, caractéristique du Petit Mal, est encore mal connue et donne lieu à des hypothèses qui sont encore du domaine de la recherche.

Le point de départ des décharges a une localisation très probable dans le diencéphale — de nombreuses constatations expérimentales et neuro-chirurgicales tendent à le démontrer d'une façon certaine.

3°) L'individualité absolue du Petit Mal dans le cadre de l'épilepsie cryptogénétique est admise par certains, discutée par d'autres.

Elle paraît cependant justifiée sur le plan pratique par la nécessité de différencier le Petit Mal du Grand Mal, qu'ils soient isolés ou associés, pour leur appliquer à chacun un traitement approprié.

La clinique et l'électroencéphalographie concourent à différencier les deux formes de l'épilepsie cryptogénétique.

4°) C'est surtout sur l'action thérapeutique de la Triméthadione qu'ont porté nos recherches.

Nous avons constaté l'insuffisance d'action des traitements anticonvulsivants habituels, la difficulté d'application des traitements cétogènes, tels que le régime cétogène et l'inhalation de l'anhydride carbonique.

Nous avons étudié l'action de la Triméthadione, qui paraît être le médicament spécifique du Petit Mal, la conduite du traitement et les incidents et accidents qui peuvent se produire au cours du traitement.

5°) Nous avons appliqué ce traitement à 19 enfants atteints de Petit Mal, avec les résultats suivants :

— une disparition rapide des absences dans la majorité des cas;

— une amélioration moins nette et moins rapide des anomalies électriques;

— quelques modifications de la formule sanguine au cours du traitement, sans aucun caractère de gravité;

— la réapparition des absences après l'interruption du traitement dans un certain nombre de cas.

Nous attribuons ces résultats imparfaits à l'insuffisance des doses employées et des durées de traitement.

Cette étude nous a montré toute la complexité du Petit Mal. La clinique se heurte souvent à des difficultés de diagnostic, et

surtout de pronostic : est-ce une maladie bénigne de l'enfance, qui va disparaître, sans laisser de traces, dans l'âge adulte, et qui, par conséquent, ne présente que peu d'intérêt pour le thérapeute, sinon du point de vue théorique et scientifique ? Ou bien, au contraire, faut-il la considérer comme une maladie susceptible de s'aggraver dans certains cas, qu'il faut par conséquent, connaître jusqu'à ses origines, traiter et guérir, pendant qu'elle est encore bénigne ?

Nous pensons qu'il suffit d'avoir observé quelques cas de démence épileptique, survenue après le Petit Mal de l'enfance, même si ces cas sont rares (nous en avons observé un cas), pour choisir l'alternative à adopter.

Mais notre connaissance du Petit Mal est encore très limitée, comme cette étude nous l'a montré. Malgré de nombreuses recherches (trop peu nombreuses quand on les compare à celles qui se poursuivent dans l'étude du Grand Mal), la pathogénie du Petit Mal nous est encore inconnue et le qualificatif de « cryptogénétique » continue à défier notre intelligence.

Nous possédons maintenant dans l'électroencéphalographie un instrument précieux. Elle nous a déjà permis d'éclairer des problèmes très importants de clinique, de pathogénie et de physiopathologie du Petit Mal et nous permettra encore, nous en sommes persuadés, de combler de nombreuses lacunes. Avec son aide et celle d'autres disciplines, appliquées à la médecine, chimie biologique, histologie et physiologie, le mot « cryptogénétique » sera un jour rayé des traités de médecine.

Bien que nous ignorions encore la nature intime du Petit Mal, nous possédons, semble-t-il, une arme contre lui : la Triméthadione. Si les résultats que nous avons obtenus ne sont pas absolument concluants, ils sont néanmoins très encourageants.

Il est vrai que nous n'en sommes encore qu'à un stade empirique, mais l'empirisme ouvre la voie aux recherches scientifiques et « l'art de guérir», notre premier souci, deviendra un jour : « la science de guérir ».

BIBLIOGRAPHIE

Ouvrages en français

1. — Babonneix. — *Etiologie générale de l'épilepsie essentielle.* Bulle-Ac. Méd. - Vol. 121, Séance du 25-4-1939.
2. — A. Baudoin, A. Rémond, R. Delarue. — *La valeur du temps de réaction chez les épileptiques, en particulier au cours de crises infra-cliniques.* C. R. de la soc. de Biol. Tome 139, 1945, n° 5-6, page 286.
3. — A. Baudoin, H. Fishgold, A. Lerique. — *L'EEG dans l'épilepsie.* Bull. Soc. Méd. des Hôp. n° 25, 18-7-1938, page 1224.
4. — I. Bertrand, J. Delay, J. Guillain. — *L'électroencéphalogramme normal et pathologique.* Masson 1939.
5. — I. Bertrand, J. Godet, R.-S. Lacape. — *Projection EEG des lésions basses du nevraxe.* C. R. Soc. Bio. vol. 138, 11-3-1944.
6. — Calmeil. — *De l'épilepsie étudiée sous le rapport de son siège et de son influence sur la production de l'aliénation mentale.* Thèse de Paris, n° 110, 1824.
7. — P. Chauchard. — *Résultats de l'analyse chronaxymétrique des états de sommeil.* Pr. Méd. n° 15, 5-8-1944.
8. — Comby. — *Origine des épilepsies.* Bull. Ac. Méd. vol. 126, Juin-Juillet 1942, n° 22-23-24.
9. — *Congrès International de Neurologie:* Paris. 3 mai au 1er juin 1932. In revue Neurol.
10. — 11me *Congrès International de Neurologie:* Londres 1935, C. R. in Rev. Neurol. Tome 64, n° 4, page 459.
11. — Cl.-H. Couleru. — *La régulation des fonctions cervicales. Troubles psychiques consécutifs aux lésions sous-corticales.* Thèse de Paris 1942, n° 29.
12. — R. Debré, E. Lesné, Rohmer. — *Traité de pathologie infantile.*
13. — Delasiauve. — *Traité de l'épilepsie.* Masson 1854.
14. — J. Delay. — *L'électrochoc et la psychophysiologie.* Masson 1946.
15. — J. Delay. — *Conscience et diencéphale.* Pr. Méd. nx 60, 11-10-1947.
16. — J. Delay, A. Soulairac. — *Dissociation expérimentale par l'électrochoc du syndrome humoral de l'épilepsie convulsive et de l'absence épileptique.* C. R. Soc. de Biol. vol. 137, Nov. 1943.
17. — J. Favre — *EEG de la base.* Pr. Méd. n° 64, 1-11-47.
18. — R. Gautier. — *Contribution à l'étude de la narcolepsie, cataplexie, pyknolepsie et de leurs rapports avec l'épilepsie.* Thèse de Paris 1944, n° 348.
19 — Lonchampt. — *Etude sur quelques observations cliniques des convulsions de l'enfance.* Thèse de Paris 1926, n° 383
20. — R. Laplane, H. Fischgold, C. Brissac. — *EEG chez l'enfant.*

21. — R. Laplane, H. Fischgold, C. Brissac, D. Fritel. — *Problème de l'épilepsie atypique ou débutante chez l'enfant, du point de vue EEG.* « Le Nourrisson », n° 2, mars-avril 1947.

22. — J. Nehlil. — *Contribution à l'étude de l'épilepsie.* Thèse de Paris 1946, n° 621

23. — Ph. Pagniez. — *Epilepsie. Conceptions actuelles sur la pathogénie et son traitement.* Masson 1929.

24. — Ph. Pagniez. — *L'étiologie de l'épilepsie.* Pr. Méd n° 37-38, 30-4-41.

25. — Ph. Pagniez, W. Liberson, A. Plichet. — *Contribution à l'étude des EEG des épileptiques.* C. R. Soc. Biol. Vol. 128, 9-7-1938.

26. — F. Paressant. — *A propos de quatre cas de pycnolepsie.* Thèse de Paris 1942, n° 346.

27. — Ph. Pagniez. — *Evolution du problème de l'épilepsie.* Pr. Méd. n° 22, 23-12-1944.

28. — J. Retailleau. — *EEG de l'absence.* Thèse de Paris 1942.

29. — Riser, Gayral, Géraud, Mlle Lavitry. — *Contribution à la pathogénie de l'épilepsie.* Pr. Méd. n° 53, 12-12-1942.

30. — F. Thiébaud. — *Epilepsie symptôme, épilepsie maladie.* Pr. Méd. n° 30, 29-6-1946.

31. — E. Wolff. — *Problème pathogénique de l'épilepsie et essai de thérapeutique étiologique.* Thèse de Paris 1945, n° 944.

Ouvrages en langues étrangères

---

1. — F.-J. Bonner. — *Neuropathology of epilepsy in children. The nervous child.* Vol. n° 6, - n° 1, 1947.

2. — R.-K. Byers. — *Epilepsy and convulsions in childhood.* New Eng. J. of Med. Vol. 231 n° 16, 19-10-1944, p. 556.

3. — Pr. Codos. — *Cliniques de maladies nerveuses de l'Institut Médical d'Irkoutsk,* 1938.

4. — Dostoievsky. — *L'idiot.*

5. — R. N. de Jong. — *Effect of Tridione in the control of psychomotor attacks.* J.A.M.A. vol. 130, n° 9, 2-3-1946.

6 — Capt. F.-A. Echlin. — *The EEG associated with Epilepsy.* Arch. Neur. and Psych. vol. 53, n° 4. Oct. 1944, p. 270.

7. — Th. Erickson. — *Spread of the epileptic discharge* Arch. Neur. and Psych. vol. 43, Févr. 1940.

8. — G.-M. Everett, R. Richards. — *Comparative anticonvulsive action of Tridione, Dilantin and phenobarbital.* J. of Pharmac. and experim. Therap. vol. 81, n° 4, août 1944.

9. — A. Feiling. — *Epilepsy.* Lancet 7-11-1942.

10. — K.-H. Finley, J.-B. Dynes. — *EEG studies in Epilepsy-Brain.* Vol. 65 part. 3, 1942.

11. — F.-M. Förster. — *Action of acetylcholin on motor cortex-correlation of effects of acetylcholin and epilepsy.* Arch. Neur. and Psych. vol. 54, n° 5, nov.-Déc. 1945.

12. — S.-I. Frankel. — *Dilantin sodium in Epilepsy.* J.A.M.A. vol. 114, n° 14, 6-4-1940.

13. — Gérard, Libet. — *The control of normal and convulsive brain potentials* Am. J. of. Psych. vol. 96, n° 5, mars 1940.

14. — F.-A. Gibbs. — *Diagnostic and prognostic value of EEG* J.A.M.A. vol. 118, n° 3, 17-1-1942.

15. — F.-A. Gibbs, E.-L. Gibbs, W.-G. Lennox. — *EEG classification of epileptic patients and control subjects.* Arch. Neur. and Psych. vol. 50, n° 2, août 1943.

16. — F.-A. Gibbs, E.-L. Gibbs, W.-G. Lennox. — *Cerebral dysrythmia of Epilepsy, measures fort their control.* Arch. Neur. and Psych. vol. 39, mai 1938.

17. — F.-A. Gibbs, W.-G. Lennox, E.-L. Gibbs. — *Variations in CO^2 content of the blood in epilepsy.* Arch. Neur. and Psych. vol. 43, Février 1940, p. 223.

18. — F.-A. Gibbs, W.-G. Lennox, Nimms, E.-L. Gibbs. — *Arterial and venous cerebral blood.* J. of Biol. Chemistry. Vol. 144, n° 2, juill. 42.

19. — *Glutamic acid in epilepsy.* Editorial J.A.M.A. vol. 129, n° 15, 8-12-1945.

20. — F.-F. Harrisson, R.-D. Johnson, D. Ayer. — *Fatal aplastic anemia following use of Tridione and Hydantoin.* J.A.M.A. vol. 132, n° 1, 7-9-1946.

21. — J.-B. Hursch. — *Origin of the spike and wave pattern of Petit Mal Epilepsy.* Arch. Neur. and Psych. vol. 53, avril 1945, p. 275.

22. — Janzen. — *Klinische und hirnbiolektrische, Epilepsie Studien* Ergeb. d inneren Med. u. Kinderheilkunde. Vol. 61, 1942.

23. — H.-H. Jasper, Hawk. — *EEG localization of seizure waves in epilepsy* Arch. Neur. and Psych. vol. 39, mai 1938, page 885.

24. — H.-M. Keith. — *Observations on the treatment of recurring convulsions Epilepsy. Nervous child.* vol. 6, n° 1, 1947.

25. — Kornmüller. — *Sur la pathogénie de l'épilepsie essentielle et d'autres états convulsifs, en liaison avec les données de l'EEG.* Arch. für psych., 1941.

26. — W.-G. Lennox. — *Petit Mal epilepsies, their treatment with Tridione.* J.A.M.A. vol 129, n° 16, 15-12-1945.

27. — W.-G. Lennox. — *Tridione in the treatment of Epilepsy.* J.AM.A. vol. 134, n° 2, 10-5-1947

28. — W.-G. Lennox. — *Gains against epilepsy.* J.A.M.A. vol. 120, n° 6, 10-10-1942.

29. — W.-G. Lennox. — *Newer agents in the treatment of epilepsy.* J. of Pediatrics. Vol. 29, n° 3, sept. 1946, p. 356.

30. — W.-G. Lennox. — *The drug therapy of epilepsy.* J.A.M.A. vol. n° 14, 6-4-1940.

31. — W.-G. Lennox. — *Drug therapy for epileptic children. Nervous child.* vol. 6, n° 1, 1947.

32. — W.-G. Lennox. — *Two new drugs in epileptic therapy.* Am. J. of Psych. vol. 103, n° 2, sept. 1946.

33. — W.-G. Lennox, F.-A. Gibbs, E.-L. Gibbs. — *Inheritance of cerebral dysrythmia and epilepsy.* Arch. Neur. and Psych. vol. 44, n° 6, Déc 1940.

34. — W.-G. Lennox, F.-A. Gibbs, E.-L Gibbs. — *Twins brain and epilepsy* Arch. Neur. and Psych. vol. 47, n° 4, 4-42.

35. — H.-R. Litchfield. .. *Epilepsy.* Aclinical and therapeutic revue. Arch. Ped. vol. LX, n° 8, août 1943.

36. — R.-P. Mackay, W.-K. Gottstein. — *Aplastic anemia and agranulocytosis following Tridione.* JA.M.A. vol. 152, n° 1, 7-9-1946.

37. — J.-P. Martin. .. *The discharging lesion-Brain,* vol. 68, part. 3, sept. 1945.

38. — H. Meritt. — *Recent advances in the treatment of Epilepsy.* N. Y. St. J. of Med. vol. 46, n° 23, 1-12-1946.

39. — J.-P. Murphy, E. Gellhorn. — *Further investigations on diencephalic cortical relations and their significance for the problem of emotion* J. of Neurophys.. n° 6, nov. 1945, p. 431.

40. — W. Penfield, T.-C. Erickson. — *Epilepsy and cerebral localization.* Ch. Thomas Ed. 1941.

41. — W. Penfield, Ed. Boldrey. — *Cortical spread of epileptic discharge* Am. J. of Psych. vol. 96, 1939, p. 255.

42. — M.-A. Perlstein, M.-B. Andelman — *Tridione, its use in convulsive and related disorders.* J. of Pediatrics, vol. 29, juil. 1946, p. 20.

43. — R.-K. Richards. — *Tridione, A new experimental drug for the treatment of convulsive and related disorders.* Arch. Neur. and Psych. vol. 55, Fév. 1946, p. 164.

44. — L.-J. Robinson, Palmer, R. Osgood. — *Phenobarbital and Dilantin Sodium.* J.A.M.A. vol. 114, n° 14, avril 1940.

45. — Russel Brain. — *Diseases of the nervous system.* Oxford Med. Public. 2d Edit. 1945.

46. — F.-L.-R. Walshe. — *Diseases of the nervous system.* E.-S. Livingstone Ed. Edimburg. 3d Ed. 1944.

47. — S.-A.-K. Wilson. — *Neurology.* Ninian Bruce Ed. 1944.

Vu et permis d'imprimer :

Le recteur de l'Université de Paris:
Sarrailh.

Vu. *Le Doyen de la Faculté de Médecine:*
Léon Binet.

Vu. *Le Président de Thèse:*
R. Debré.

VICHY-WALL